

ACTA MEDICA SCANDINAVICA

★

REDACTORES

GÖSTA BECKER Helsingfors	G. BERGMARK Upsala	H. I. BING Köbenhavn	R. EHRSTRÖM Helsingfors
K. FABER Köbenhavn	OLAV HANSEN Oslo	ÖSTEN HOLSTI Helsingfors	SVEN INGVAR Lund
WILLIAM KERPPOLA Helsingfors	ANDERS KRISTENSON Stockholm	CARL MÜLLER Oslo	
EGGERT MÖLLER Köbenhavn	F. SALTZMAN Helsingfors	H. A. SALVESEN Oslo	
JÓN HJ. SIGURÖSSON Reykjavik	C. SONNE Köbenhavn	NANNA SVARTZ Stockholm	
ARVO VESA Helsingfors	ERIK WARBURG Köbenhavn		

J. G. G. BORST
Amsterdam

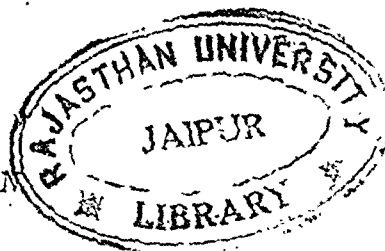
W. A. KUENEN
Leyden

C. D. DE LANGEN
Utrecht

I. SNAPPER
Amsterdam

EDITOR

I. HOLMGREN
Stockholm



COLLABORANT:

IN DANIA: S. Bang, H. C. Gram, C. Holten, Aage Th. Jacobsen, E. Meulengracht, Aa. Nyfeldt, K. Schroeder, K. Secher.

IN FENNIA: Erik Adlercreutz, Woldemar Backman, Bertel von Bonsdorff, Mons-Christian Ehrström, Erik Hisinger-Jägerskiöld, Martin Savolin, Pauli Soisalo, J. Wahlberg, E. A. v. Willebrand.

IN HOLLANDIA: F. S. P. van Buchem, J. Mulder.

IN NORVEGIA: Olaf Bang, Gunnar Boe, R. Hatlehol, Fr. Harbitz, H. F. Host, Anton Jervell, G. H. Monrad-Krohn, K. Motzfeldt, Carl Müller, Olaf Romcke.

IN SUECIA: Erik Ask-Upmark, Hilding Berghund, Stig Björkman, Leonard Brahme, Arthur Engel, Birger Enocksson, Claes Grill, A. Gullbring, Sixten Hesser, Arnold Josefson, G. Kahlmeter, Kj. O af Klercker, Eskil Kylin, Oscar Lindbom, Folke Lindstedt, Malte Ljungdahl, Hagvin Malmros, Gustav Nylin, Martin Odén, Ernst Sahlgren, Ernst B. Salén, Elsa Segerdahl, Birger Strandell, Gotthard Söderbergh, J. Tjllgren, Jan Waldenström, Erik Wassén, A. Westergren, H. Öhnell.

INDEX.

Vol. CXVI.

	Pag.
<i>Tage Hilden</i> (Copenhagen): Diodrast clearance in acute nephritis	1
<i>Arne Gammelgaard, E. Hjalmar Larsen and Poul V. Marcussen</i> (Copenhagen): Failure in producing antibodies of extra-agglutinin character by intramuscular injection of synthetic vitamin K	8
<i>Albert Lambrechts, Ch. Leleux et A. Thomas</i> (Liège, Belgique): La caroténémie et la vitamine A du sang dans le diabète sucré.....	11
<i>Bertil Josephson and Olov Lindahl</i> (Stockholm): On the reliability of the inulin clearance, together with a comparison between this and the creatinine clearance.....	20
<i>B. J. E. Ihre and R. Müller</i> (Stockholm): Gastric and duodenal ulcer.....	33
<i>Torben Jersild and Kurt Iversen</i> (Aalborg, Denmark): Three cases of Simmonds' syndrome with special reference to pathogenesis and treatment with gonadotropic hormone.....	58
<i>Berfel von Bonsdorff</i> (Helsingfors): On the remission after removal of the worm in pernicious tapeworm anemia in presence and absence of extrinsic factor in the food.....	77
<i>Torben K. With</i> (Copenhagen): The bilirubin excretion test as a functional liver test. With remarks on the course of the curve of the serum bilirubin	96
<i>Torsten Lindqvist and Gunnar Sohrne</i> (Gothenburg, Sweden): X-ray investigation of the gall-bladder in pernicious anemia	117
<i>Arnold Josefson</i> (Stockholm): Conservative treatment of intensive tracheal compression by a struma	124
<i>Nils Alwall und Ivar Nilsby</i> (Lund, Schweden): Studien über die Regulation vom Citronensäuregehalt des Blutserums II.....	132
<i>Fritz Buchthal and Poul Honcke</i> (Copenhagen): Electromyographical examination of patients suffering from poliomyelitis ant. ac. up to 6 months after the acute stage of the disease	148
<i>Mogens Faber</i> (Copenhagen): The cystine content of serum albumin in amyloidosis.....	165
<i>Gunnar Teilum</i> (Kopenhagen): Die Gauchersche Krankheit.....	170
<i>A. Schrumpf</i> (Porsgrunn, Norwegen): Azotämie nach Magenblutung. Klinische Beiträge zur Deutung — insbesondere der initialen Azotämie. I. Mitteilung	191
<i>Ake Lennerstrand</i> (Stockholm): Über 2,3-Diphospho-glycerinsäure im Diabetikerblut	225
<i>Gunnar Wihman</i> (Stockholm): Eine neue zytologische Untersuchungsmethode	231
<i>P. Soisalo und V. Ritama</i> (Helsinki): Zur atypischen Amyloidose mit besonderer Berücksichtigung des Herzens.....	260
<i>Svend Petri, Ole Bang, William Kiaer and Aage Kjerbye Nielsen</i> (Copenhagen): Experimental studies on the significance of the various regions of the stomach to the antipernicious-anemic principle content of the liver (in swine). II	273

	Pag.
<i>Per J. Wising</i> (Stockholm): Monosymptomatic, isolated riboflavin deficiency (ariboflavinosis) in a human subject.....	288
<i>Pekka Brummer</i> (Helsinki): Über die rheumatische Mesarteriitis pulmonalis.....	294
<i>S.-G. Sjöberg</i> (Stockholm): Treatment of undulant fever with sulphapyridine.....	304
<i>J. Engelbreth-Holm</i> (Copenhagen): Ulcerative colitis after X-ray treatment for cancer of uterus	308
<i>Nils Alwall und Ivar Nilsby</i> (Lund, Schweden): Studien über die Regulation vom Citronensäuregehalt des Blutserums III.....	322
<i>Nils Alwall</i> (Lund, Schweden): Studien über die Regulation vom Citronensäuregehalt des Blutserums IV	337
<i>Vagn Schmidt</i> (Copenhagen): The course of diabetes mellitus during old age.....	340
<i>Martin Ekblad</i> (Stockholm): The pancreatic secretion in manic-depressive psychosis, studied by means of secretin	357
<i>A. Schrumph</i> (Porsgrunn, Norwegen): Azotämie nach Magenblutung. Klinische Beiträge zur Deutung — insbesondere der initialen Azotämie. II.....	363
<i>Jens Bing und N. O. Christensen</i> (Copenhagen): The connection between plasma cells and the occurrence of hyperglobulinemia in horses and cattle.....	382
<i>J. B. Proost</i> (Utrecht, Holland): The phosphatide and total cholesterol capacity of the serum and its influence on the blood coagulation period	396
<i>Paul Kallós und Liselotte Kallós-Deffner</i> (Stockholm): Modellversuche zum Verständnis des allergischen Bronchialasthmas.....	409
<i>Paul Kallós und Liselotte Kallós-Deffner</i> (Stockholm): Über die Beeinflussbarkeit des experimentellen Asthmas durch ein Adrenalinpräparat mit Depotwirkung	441
<i>Ole Lenz</i> (Copenhagen): Comparative treatment results in hepatitis cases treated with and without insulin-glucose.....	447
<i>Iver Aggerbeck</i> (Copenhagen): Diseases of the heart and blood vessels due to congenital syphilis	454
<i>Kay H. Clausen</i> (Vejle, Denmark): V. Hallberg's peculiar corpuscles in tuberculous material.....	468
<i>Anders Grönwall</i> (Upsala, Schweden): Ein Beitrag zur Kenntnis der anaphylaktischen in vitro Reaktion auf Tuberkulin	470
<i>Georg C. Brun</i> (Copenhagen): Studies on gastric pain.....	478
<i>Erik Ask-Upmark</i> (Lund, Sweden): Cardiovascular observations in myasthenia gravis and dystrophia myotonica.....	502
<i>Ilmari Vartiainen</i> (Helsinki): Die Atropinbehandlung des Folgezustandes der Encephalitis epidemica	536
<i>G. Hevesy, K. H. Köster, G. Sørensen, E. Warburg and K. Zerah</i> (Copenhagen): The red corpuscle content of the circulating blood determined by labelling the erythrocytes with radiophosphorus	561
<i>J. B. Stolle</i> (Amsterdam): Gross bleeding from the digestive tract. 1. The etiology of gross gastrointestinal bleedings	577
<i>J. B. Stolle</i> (Amsterdam): Gross bleeding from the digestive tract. 2. The frequency of manifest bleeding in peptic ulcer, with regard to the duration of the disease and to the age of the diseased.....	584
<i>J. B. Stolle</i> (Amsterdam): Gross bleeding from the digestive tract. 3. The influence of sex upon the frequency of bleeding in peptic ulcer.....	594
Volumes supplémentaires des Acta medica Scandinavica publiés 1921—1944.....	601

Revue des livres:

<i>I. Holmgren</i> : University of California Hospital formulary and compendium of useful information	115
---	-----

(From Department VII, Kommunehospital (Physician-in-Chief Tage Bjerling M. D.) Copenhagen.

Diodrast Clearance in Acute Nephritis.

By

TAGE HILDEN.

(Submitted for publication August 20, 1943).

Introduction.

The modern view of the function of the kidney, as formulated especially by Cushny and by Rehberg, is based upon an ultra-filtration in the glomeruli and a subsequent reabsorption and back-diffusion in the tubuli. On account of investigations of more recent years into the excretion of certain iodine compounds, however, we must assume that there is a secretion process by way of the tubuli. These iodine derivatives are those used in roentgenological urography and in American literature are called skiodan, hippuran, and diodrast. The latter has proved to be particularly suitable for testing tubulus secretion.

It was Elsom, Bott & Shiels (4) who in 1936 were the first to find high clearance values for these substances, for which reason they formed the opinion that they were secreted in the tubuli. However, H. W. Smith and his collaborators in the following years gave the more precise description of the excretion of diodrast (9), and in 1940 H. L. White and Doris Rolf published their simple method of determining diodrast iodine in blood and urine (14, 15), a method that was of great importance to subsequent investigations.

Table I.

	No.	Sex	Mean	Variation
Smith et al. (6)	43	M	688	323—993
Smith et al. (6)	11	F	600	445—780
Chesley & Chesley (2)	30	F	567	459—848
White et al. (12)	11	?	497	340—670

The values of diodrast clearance in normal persons obtained by the various authors are shown in Table I. There is some divergency in the results, probably owing to varying technique.

It will be seen from the table that 600 cm³ plasma will be cleared of diodrast every minute. Considering that ultra-filtration amounts to about 120 cm³ per minute, diodrast must to a great extent be excreted by secretion in tubuli.

These 600 cm³ plasma correspond to about 1000 cm³ blood, i. e. about a fourth of the cardiac output. It being difficult to imagine a still greater renal blood flow, it is presumable that nearly all the diodrast is removed from the plasma while passing the kidney. This being the case, we have in diodrast clearance a measure of the renal plasma flow.

The natural proof of this is a comparison of the diodrast concentrations in arterial blood and in renal venous blood. In dogs experiments have shown that about 80 per cent of plasma diodrast is removed by the kidney (3, 11). In man we have only indirect conclusions on the subject; but there are facts — which need not be discussed here — permitting of the conclusion that the human kidney is quite as efficient, if not more so, with regard to the excretion of diodrast as the canine kidney (12).

However, it is only at low plasma levels that the removal of diodrast is nearly complete. When the plasma concentration is over a certain limit — the self-depression limit — the clearance values fall, for the reason that the tubuli cannot remove the greater amount of diodrast from the blood.

To judge from the available literature we must accordingly assume that with low plasma levels in normal persons the diodrast clearance is equal to about 90—100 per cent. of the renal plasma

flow; from this the total blood flow is easily obtainable by means of a haematocrit reading.

Should a patient have a normal diodrast clearance the obvious conclusion would be that both the secretion of diodrast and the renal circulation were normal. In the event of a decreased diodrast clearance, however, one cannot a priori decide whether this is a consequence of reduced secretory activity in pathological tubuli or of subnormal renal blood flow, or both. By means of further investigations as to the level of the self-depression limit and the maximum tubular secretion it should be possible to differentiate between the causes of decreased clearance.

Own investigations.

This work consists of investigations into the diodrast clearance of patients suffering from acute nephritis compared with results obtained from normal people by means of the same technique.

The iodine compound employed was Per-Abrodil «Bayer», this being identical with diodrast. Iodine in blood and urine is determined by the method of White & Rolf. Per-Abrodil in a 35 per cent. solution is injected subcutaneously, diluted with two parts of salt solution and with 0,3 per cent. procaine added in order to avoid irritation and pain. An hour after the injection one obtains a declining concentration curve, on which clearance determinations are made in two successive periods each of about 45 minutes' duration. In the event of the two clearances being similar the micturation fault is regarded as negligible; otherwise the determination is repeated, if necessary with catheterization. The urea clearance is determined in every case. Urea in blood and urine is analyzed by means of van Slyke's gasometric method.

Table II contains the results obtained from 10 normal persons with no anamnestic or objective kidney disease. The values are corrected for surface area to 1.73 sq. m. The last column shows the relation between urea clearance and diodrast clearance as

$$\frac{\text{urea clearance}}{\text{diodrast clearance}} \times 100$$

Table II.

	Sex	Age	Surface	Diuresis		Diodrast Clearance			Urea Clearance			$\frac{U}{D} \times 100$
				I	II	I	II	mean	I	II	mean	
H. M.	F	30	1.72	7.8	3.6	664	622	643	85	77	81	12.6
I. M.	F	25	1.84	14.9	12.4	635	597	616	70	64	67	10.9
G. L.	F	27	1.70	14.1	4.36	622	616	619	77	62	70	11.3
L. J.	F	23	1.74	8.7	3.33	565	563	564	75	69	72	12.8
R. U.	F	19	1.62	7.05	10.5	555	511	533	69	63	66	12.4
V. P.	M	25	1.81	13.6	11.8	529	531	530	74	74	74	14.0
O. J.	M	23	2.00	1.67	1.20	562	538	550	73 ¹	67 ¹	70 ¹	12.7
T. T.	M	22	1.92	10.0	7.9	531	491	511	66	68	67	13.1
E. G.	M	22	1.84	9.85	9.65	604	602	603	77	77	77	12.8
T. H.	M	31	2.02	3.3	11.9	574	558	566	68	80	74	13.1
Total result:									Mean	Variation		
Diodrast clearance									573	511—643		
Urea clearance									72	66—81		
$\frac{\text{Urea clearance}}{\text{Diodrast clearance}} \times 100$									12.5	10.9—14.0		

The results from seven cases of acute nephritis are shown in Table 3. The column «Time» contains the number of days between the various clearance determinations and the supposed onset of the disease.

On account of the oliguria in patients suffering from acute nephritis, the clearances in the first days must be influenced by small diuresis. According to American authors the diodrast clearance is unaffected by the diuresis, and my own investigations point in the same direction, whereas the urea clearance has the well-known relation to the size of the diuresis. As a result of the impaired filtration in acute nephritis the concentration index of urea must be low even with small diureses, and of the same order as that observed in maximum clearances. A correction to standard clearance in these cases therefore seems unnecessary (1).

Whether this argument can be accepted or not, it usually applies only to the first observation in each case; for the subsequent determinations a diuresis of over 2 cm³ per minute can be obtained by means of a suitable intake of water.

The columns «Diodrast clearance» and «Urea clearance» give

¹ Determined on diureses over 2 cm³ per minute.

Table III.

	Sex	Age	Surface	Time	Diuresis	Diodrast Clearance		Urea clearance		$\frac{U}{D} \times 100$
						Corr.	% of normal	Corr.	% of normal	
G. M.	F	14	1.44	10	4.2—5.7	598	104	37	51	6.2
				21	5.4—3.2	563	98	50	69	8.9
				60	11.4—11.8	685	119	91	126	13.3
J. A.	M	28	1.81	12	0.8—0.58	462	81	18	25	3.9
				18	3.4	490	86	29	40	5.9
				70	12.1	581	101	76	105	13.1
				150	6.2	628	109	82	114	13.0
W. B.	M	11	1.25	9	0.54—0.35	425	74	34	47	8.0
				15	0.83	485	85	31	43	6.4
				31	5.67—1.72	505	88	51	71	10.1
				42	2.08—2.06	494	86	59	82	11.9
				64	3.35—4.03	572	100	62	86	10.8
				80	5.50—4.05	578	101	75	101	13.0
G. I.	F	28	1.64	12	1.17	388	68	26	36	6.7
				28	6.12	434	76	45	62	10.3
				42	2.10	434	76	41	57	9.5
				72	6.25	474	83	53	74	11.2
				90	7.30	516	90	60	83	11.6
				142	13.50	594	104	72	100	12.1
L. N.	F	20	1.60	17	0.44	721	126	25	35	3.5
				26	2.06—0.59	662	115	41	57	6.2
				40	7.70—8.50	711	124	72	100	10.1
				46	6.5	686	119	67	93	9.9
				110	12.7—14.6	555	97	70	97	12.6
O. N.	M	7	0.88	17	0.33	558	97	35	49	6.3
				36	2.35	706	123	47	65	6.7
				43	2.83	665	116	62	86	9.3
				65	3.72	567	99	82	114	11.1
				79	7.40	550	96	79	110	14.3
O. J.	M	12	1.47	9	1.06—0.91	274	50	8	11	2.9
				15	0.85—2.47	444	78	17	24	3.8
				22	7.20—2.80	759	132	44	61	5.8
				38	4.42—1.57	733	128	59	82	8.1
				51	2.60—4.30	640	111	62	86	9.7
				64	2.80—3.30	640	111	64	89	10.0
				80	4.18—2.85	704	122	70	98	10.0

first the observed values corrected for surface area and then expressed as a percentage of the normal values seen in Table II. The last column gives the ratio between urea and diodrast clearances.

Every case showed a depression of the urea clearance. In six of them the values ranged between 25 and 50 per cent. of the normal, while the seventh case was about 10 per cent. Diodrast clearances on the other hand were normal or moderately reduced to values of about 70 to 80 per cent. of the normal; only in the seventh case was the depression of diodrast clearance pronounced, but not below 50 per cent.

In every instance there is a dissociation between the two function tests, as expressed in the figures of the last column. As ultra-filtration improved the ratio between urea and diodrast clearances approximated the normal values.

Discussion.

The explanation of these results must be that in acute nephritis the primary pathological process consists of a capillary lesion in the glomeruli, resulting in impaired ultra-filtration, while the tubular secretion of diodrast and the renal blood flow are normal or slightly reduced. This was observed by the author in six cases.

In the seventh case, in which the depression of the diodrast clearance was more pronounced, one cannot decide if there was a decreased secretion or a subnormal blood flow, or both. It is presumable that, as a result of partly obliterated glomeruli, the renal blood flow must be reduced and that the ischemia produced secondary changes in the secretory activity of the tubular cells. The depression was only of short duration; one week after the first observation the diodrast clearance was already within normal limits whilst the urea clearance was still low, i. e. about 25 per cent. of the normal.

This dissociation between glomerular and tubular function in acute nephritis is known as a sustained power of concentration together with a markedly impaired filtration (8).

The conclusion to be drawn from these investigations must be that in acute nephritis urea clearance is lowered to a greater extent than diodrast clearance. In this connection it should be said that

American authors have found the reverse in nephrosclerosis, viz. a greater depression of the diodrast clearance than the urea clearance (2, 5, 7, 10); the present author has observed the same thing.

Summary.

- 1) Urea and diodrast clearances are observed in seven cases of acute nephritis.
- 2) In all cases there was a pronounced depression of the urea clearance, whereas the diodrast clearance was either normal, slightly decreased or — in one case — markedly decreased.
- 3) In all cases there was a dissociation between the two function tests.
- 4) The relation between urea and diodrast clearances seems to show characteristic variations in the different renal diseases.

Literature.

- 1) Bjerling, T.: *Acta med. scand.* 82, 217, 1934. — 2) Chesley, L. C. and Chesley, E.: *J. clin. Investig.* 19, 475, 1940. — 3) Corcoran, A. C., Smith, H. W. and Page, I. H.: *Amer. J. Physiol.* 134, 333, 1941. — 4) Elsom, K. A., Bott, P. A. and Shiels, E. H.: *Amer. J. Physiol.* 115, 548, 1936. — 5) Goldring, W., Chasis, H., Ranges, H. A. and Smith, H. W.: *J. clin. Investig.* 17, 505, 1938. — 6) idem: *ibidem* 19, 739, 1940. — 7) Friedman, N., Selzer, A. and Rosenblum, H.: *J. A. M. A.* 117, 92, 1941. — 8) Holten, C.: *Amer. J. Med. Scinc.* 185, 789, 1933. — 9) Smith, H. W.: Goldring, W. and Chasis, H.: *J. clin. Investig.* 17, 263, 1938. — 10) Smith, H. W., Goldring, W., Chasis, H. and Ranges, H. A.: *Amer. J. Physiol.* 123, 189, 1938. — 11) White, H. L.: *Amer. J. Physiol.* 130, 454, 1940. — 12) White, H. L., Findley, T. and Edwards, J. C.: *Proc. Soc. Expm. Biol. & Med.* 43, 11, 1940. — 13) White, H. L. and Heimbecker, P.: *Amer. J. Physiol.* 130, 464, 1940. — 14) White, H. L. and Rolf, D.: *Proc. Soc. Expm. Biol. & Med.* 43, 1, 1940. — 15) idem; *ibidem* 45, 433, 1940.

From the Surgical Dep. A, Bispebjerg Hospital (Surgeon-in-chief: Jens Foged) and the State Serum Institute (Director: J. Ørskov, M. D.)
Copenhagen.

Failure in Producing Antibodies of extra-agglutinin Character by intramuscular Injection of synthetic Vitamin K.

By

ARNE GAMMELGAARD, E. HJALMAR LARSEN and
POUL V. MARCUSSEN.

(Submitted for publication August 20, 1943).

In Acta med. Scandinav. 111: 408, 1942, Marie H. Stoppelman has published some studies on the influence of vitamin K on the capacity of serum for agglutination. These investigations were occasioned by a preliminary report by J. K. Narat in the Journal of the American Medical Association 116: 1310, 1941. In a patient of blood group B, who was operated on for acute hemorrhagic pancreatitis and had been given 3 mg of synthetic vitamin K (name of preparation not given) intramuscularly, Narat found the serum to agglutinate red blood cells from donors belonging to groups O and B. Evidently, the intended blood transfusion which occasioned this examination was not performed after this outcome of the examination. Two weeks later the capacity of the serum for agglutination of O and B corpuscles had disappeared. Narat attributed this extra-agglutination to the administration of vitamin K as several other patients showed a similar effect on the serum after administration of corresponding doses of synthetic vitamin K.

Stoppelman investigated the influence of various synthetic vitamin K preparations on the agglutination power of the serum and found that sodium beta-methylnaphthohydroquinone-disulphate

(davitamone-K prepared by Organon, Holland) was able to influence the serum of the patient so that it agglutinated blood corpuscles of group O and also corpuscles of the same type as those of the patient, though in a lesser degree and less frequently. This effect was maximal after 24 hours and subsided within 72 hours. The smallest dose required for this effect was 40 mg by mouth or 30 mg by injection. The potency with which the serum agglutinated corpuscles of group O and corpuscles of the same group as those of the patient was very great, reaching as a rule the level of the isoagglutinin titer of the serum in question, which showed no other deviations from the normal. The blood corpuscles of the patient showed no increased agglutinability in isosera and were not agglutinated in the patient's own serum.

Other synthetic vitamin K preparations showed a similar effect. Thus a distinct extra-agglutination was obtained by intramuscular injection of 3 mg of Synkavit (Hoffmann, La Roche), sodium 2-methyl-1, 4-bisuccinyl-naphthohydroquinone and Solvika (Amsterdamsche Chininefabriek), 4-amino-2-methyl-1-naphthol-hydrochloride; and when the dose was increased to 6 mg, the titer rose markedly.

Both Narat and Stoppelman emphasize this effect of vitamin K on the agglutination power of the serum as a serious danger in blood transfusion.

It would be of interest, however, to know to what extent this modification of the serum by vitamin K is dependent on the temperature if we are to judge of its significance in blood transfusion.

We have tried, therefore, to reproduce the experiments recorded by the two authors, primarily to investigate the behavior of this extra-agglutination at different temperatures.

To 3 patients of groups O MN, A₁ MN and O MN we gave an intramuscular injection of 20 mg. Synkavit (thrice the dose employed by Stoppelman) in order to obtain a strong effect on the serum. Samples of the blood were taken by venepuncture on the day before the injection and 24, 48 and 72 hours after. The serum was examined a few hours after the sampling of the blood, the tests being made with blood corpuscles of group O from 10 persons: 0.1 cm³ of undiluted serum was mixed with 0.1 cm³ of 1 % corpuscle suspension and left standing for 4 hours at 4°, 18° and 32°, after which the results were read with the naked eye, after shaking of the tubes.

None of the blood samples taken at the four junctures showed any suggestion of extra-agglutination.

After this 3 patients of groups A₁ MN, O MN and B MN were given respectively 50 mg of Soluchinon (Ferrosan, Denmark), sodium 2-methyl-1, 4-naphthohydroquinon-disulphate (same constitutional formula as davitamon-K (Organon, Holland) the substance which Stoppelman first employed), 100 and 50 mg. of Synkavit. In this experiment too none of the samples of blood taken 24, 48 and 72 hours after the injection showed any agglutination with corpuscles of groups O, A and B, respectively, at 4, 18 and 32°

Finally, 2 patients of groups A N and O MN were each given 6 mg of Synkavit intramuscularly (same dose as employed by Stoppelman), and 1 patient of group O MN was given 25 mg of Vitakinson (Leo, Denmark), 2 methyl-1, 4-naphthoquinon intramuscularly. Samples of the blood were taken from these patients 24, 48 and 72 hours after the injection, and the sera were tested with 10 specimens of blood of group O at room temperature without showing any trace of agglutination on employment of a centrifuging technique (3 drops of serum mixed with 1 drop of 1% suspension of red corpuscles, standing for 10 min., centrifuging for 1 min., reading of the result under shaking), which brings out even the faintest agglutination (cf. Wiener & Vaisberg).

Summary.

Attempts are made to reproduce the extra-agglutination demonstrated by Narat and Stoppelman in the serum of patients given synthetic vitamin K. We have not been able to produce this effect by employment of synthetic vitamin K of the same constitutional formula and given in the same doses (Synkavit, Soluchinon = davitamon-K) as employed by Stoppelman, nor by increasing the dose up to 16—17 times (Synkavit).

La caroténémie et la vitamine A du sang dans le diabète sucré.

Par

ALBERT LAMBRECHTS*, CH. LELEUX et A. THOMAS.

(Ce travail est parvenu à la réduction le 18 Août 1943).

La coloration jaunâtre présentée par certains diabétiques à la face, aux paumes des mains, à la plante des pieds et qu'on nomme xanthochromie ou xanthodermie, a été décrite en premier lieu par von Noorden (18) en 1904, sous le nom de xanthosis diabetica. Parmi les auteurs qui ont étudié par après cette manifestation secondaire et bénigne du diabète sucré, Hymans v. den Bergh et Snapper (9) les premiers l'ont rattachée à un pigment lipochrome, d'origine végétale exogène. Les caroténoïdes augmentés dans le plasma sont responsables des modifications de couleur de la peau. Cette caroténémie a été démontrée par de nombreux auteurs: Brandaleone and Ralli (4), Wendt (19), Pariente, Present and Ralli (13), Bounin et Levinson (3), Clausen and Mc Coord (7), Murril, Horton, Leibermann and Newburgh (12) etc.

Par ces travaux l'intérêt s'est détourné de la manifestation cutanée, donc de la xanthodermie, pour s'occuper de la caroténémie, de sa cause, de sa signification. En même temps la vitamine A sérique a été dosée et la possibilité d'une hypovitaminose A a été soulevée chez le diabétique.

A l'occasion de nos recherches sur la teneur du sang en caroténoïdes et en vitamine A chez la population belge (A. Lambrechts

* Associé du Fonds National de la Recherche Scientifique.

10, 11), nous avons englobé dans notre étude un certain nombre de cas de diabète sucré, aussi bien dans les conditions normales d'alimentation d'avant-guerre que dans la période de rationnement sévère que nous subissons actuellement, dans l'espoir d'élucider quelque peu par une étude de ce genre la signification de la caroténémie. Quelques résultats ont déjà été signalés dans le travail mentionné ci-dessus (10). Cette étude rentre dans le cadre des recherches cliniques et statistiques sur le diabète, entreprises à l'Institut de Clinique et Policliniques Médicales par L. Brull et collaborateurs (4 bis).

Technique.

Les diabétiques examinés sont ou des malades hospitalisés à la Clinique Médicale Universitaire ou bien des patients fréquentant la consultation spéciale pour diabétiques de la Policlinique Médicale. Les caroténcides et la vitamine A sont dosés dans le plasma par la technique de van Eekelen et Emmerie (17). Il est tenu compte du sexe, de l'âge, de la gravité et de la durée du diabète, de la glycosurie éventuelle au moment de l'analyse du sang, de la glycémie. Nous avons examiné au total 42 diabétiques, dont 14 pendant la période d'alimentation normale d'avant-guerre et 28 pendant le ravitaillement de guerre. Les régimes suivis par ces diabétiques étaient des régimes mixtes de composition moyenne comprenant notamment de ± 100 g de graisse par jour avant la guerre, et de l'ordre de ± 35 g de graisse par jour pendant la guerre.

Tableau I.

Diabétiques avant la guerre.

No	Nom.	Sexe	Âge	Carotén. tot. $\gamma/10$ cm ³	Vit. A. $\gamma/10$ cm ³	No	Nom.	Sexe	Âge	Carotén. tot. $\gamma/10$ cm ³	Vit. A. $\gamma/10$ cm ³
1	N. V.	F.	23	6	3	8	L. J.	F.	76	4	7
2	M	F.	59	32	0.7	9	N. A.	H.	52	4	4.7
3	S. L.	H.	29	50	13.7	10	G. Ph.	F.	65	8	6.3
4	T. H.	H.	38	2.6	4.9	11	F. M.	F.	68	3.4	1.5
5	T.	H.	19	5	2.6	12	B.	H.	57	3	6
6	S. L.	H.	31	9.6	9.5	13	R.	F.	35	12.4	4
7	P. G.	H.	54	10	9	14	L. S.	H.	32	19	9.7

Tableau II.

Diabétiques examinés pendant la guerre.

No	Nom.	Sexe	Âge	Glycémie ¹ GR. ‰	Glycos- urie ² g ‰	Taille	Poids	Complic.	Carot. tot γ/10 cm ³	Vitam. A γ/10 cm ³	Durée prob. du diabète	Insuline quot.
1	Lic. J	F	65	0.45—0.85	0—0	—	46	Gangr. Lith. bil	12	14.5	10 ans	90 U.
2	Led. C	F	60	1.25—1.72	0—0	—	67	Gangr.	8.7	7.7	2 »	90 U.
3	Mell	F	62	1.94—2.09	18—9	1.54	66	Cataracte hypert.	14	18	?	40 U.
4	Sm.	F	58	1.96—1.70	23—7	1.61	75	Hypert.	12	10	10 »	60 U.
5	Hust.	F	28	2.01—2.79	—	1.55	62	Diff.équil.	9	5	?	75 U.
6	Marv.	F	67	2.12—0.88	15—0	1.54	58	—	10.5	11.6	1 an	0
7	Bouq.	F	72	1.71—0.88	6—0	1.56	61	—	10.5	12	5 ans	30 U.
8	Frans.	H	36	2.48—2.43	17—15	1.74	63	Néphrite	7.5	5.5	5 »	70 U.
9	Lin.	H	54	1.48—1.14	25—0	1.60	57	Ulcère var.	10.5	8.4	1 an	50 U.
10	Tire.	H	40	1.76—3.56	22	1.64	58	—	14	14.5	1—5ans	60 U.
11	Man.	F	61	2 —1.1	7—30	1.58	66	Gangr.	15.5	11	1—8 »	60 U.
12	Debr.	F	60	2.42—1.44	20—0	1.55	71	—	7.2	7.7	15 »	0
13	Gau.	F	58	1.86	0	1.47	64	Hypert.	13.6	1.3	10 »	0
14	Coll.	F	71	10.7	2	1.51	63	Hypert.	11	9.7	1 an	80 U.
15	Klé.	H	18	3.55—2.53	0	1.72	60	Anthrax	10.5	5	5 ans	110 U.
16	Pet.	F	15	1.40	0	1.65	58	Gangr.	9.3	13	Récent.	40 U.
17	Lej.	H	12	1.65—0.95	55—0	1.35	29.5	Acidose	12.7	11.2	2 ans	40 U.
18	Dup.	H	51	1.67—2.97	4—25	1.76	75	—	6	4.4	5 »	40 U.
19	Eng.	F	60	2.42	10—0	1.53	53	—	6	8	?	20 U.
20	Det.	F	21	3.16	55—44	1.54	45	—	6	5.7	1 an	120 U.
21	Be.	H	59	1.48	6—0	1.65	57	—	6.6	10	?	60 U.
22	Del.	H	45	2.17	19—0	—	48	—	10.6	10.5	9 ans	60 U.
23	Kat.	F	44	3.30—2.87	30—10	1.51	57	Acidose	12	14.3	10 »	120 U.
24	Kn.	H	66	1.63—1.47	3—0	1.70	90	Hypert.	7	5	?	50 U.
25	V. H.	F	75	1 —1.36	25—0	1.60	42	Gangr.	14	8.7	?	100 U.
26	Dum.	F	60	2.64—1.04	39—0	1.58	78	Gangr.	9.5	6	8 ans	90 U.
27	Gér.	F	63	2.24—0.74	18—tr.	1.67	65	—	15	16	8 »	60 U.
28	Mar.	H	50	— 0.85	0	—	—	—	8	8.8	?	—

¹ et ² pour les colonnes «Glycémie» et «Glycosurie», le premier chiffre signifie le faux lors du premier examen, le second lors de l'analyse du sang pour vitamine et caroténoïdes.

Afin de comparer éventuellement la caroténémie et la vitamine A à l'allure clinique du diabète, nous notons dans le Tableau II quelques données supplémentaires sur la glycémie, la glycosurie, la dose d'insuline, etc.

Discussion et résultats.

1. — On pourrait objecter que notre matériel d'examen soit dépourvu d'une homogénéité désirable dans ce genre d'études. Nous n'avons pas tenu compte en effet de l'âge de nos malades en ce sens que nous n'avons pas fait la distinction entre diabétiques jeunes ou âgés; au contraire, nous n'avons pas cherché à sérier les sujets en observation, et les prenant au hasard de leur présentation. Tous les âges sont donc représentés, mais l'âge adulte et la vieillesse prédominent en raison même de la fréquence du diabète à ce moment de la vie.

Un autre point, qui concerne l'homogénéité, est le fait que nos analyses n'ont pas été groupées à un moment déterminé de l'année pour éliminer l'influence saisonnière éventuelle. Les dosages de notre statistique ont été effectués à différentes périodes. Comme pour la question de l'âge un tel matériel d'études nous paraît mieux refléter l'expression moyenne des modifications éventuelles propres au diabète, qui se marqueront avec certitude si leur importance dépasse les fluctuations physiologiques intrinsèques et extrinsèques.

Il est utile d'ajouter que le nombre de sujets que nous avons étudiés, est assez grand et en tout cas supérieur au nombre utilisé par la plupart des auteurs.

2. — Un premier résultat qui se dégage de nos analyses est le suivant: il n'existe pas de relation déterminée entre la durée probable du diabète, c'est-à-dire le nombre d'années ou de mois que l'examen clinique permet d'assigner à l'existence de l'affection — et le taux de la caroténémie et de la vitaminémie. Des cas de diabète récent peuvent montrer un taux aussi élevé ou plus élevé que des cas très anciens.

On ne trouve pas non plus de relation systématique entre le taux des caroténoïdes du sang d'une part et le degré de gravité du diabète d'autre part en appréciant celui-ci par le taux de glycémie à

l'entrée du malade, l'importance de sa glycosurie, l'acidose, les complications et la quantité d'insuline nécessaire pour le maintien de l'équilibre.

Le taux de caroténémie n'est pas en rapport avec les formes d'évolution particulière de l'affection appelées diabète gras et diabète maigre.

3. — Si nous dressons les tableaux de fréquence des taux sanguins en caroténoïdes et vitamine A pour la période normale d'avant-guerre et la période de rationnement actuel, nous pouvons comparer aisément ces résultats d'une part entre eux pour les deux périodes et d'autre part avec les taux correspondants des sujets normaux. Les Tableaux III et IV contiennent ces valeurs.

Tableau III.

Fréquence du taux de vitamine A et caroténoïdes chez les diabétiques avant la guerre.

$\gamma/10 \text{ cm}^3$	Caroténoïdes		Vitamine A.	
	Nombre	%	Nombre	%
0— 3	1	7	4	28
3— 6	5	36	3	22
6— 9	2	14	4	28
9—12	2	14	2	14
12—15	1	7	1	7
>15	3	21	—	—

Moyenne: Caroténoïdes 12 $\gamma/10 \text{ cm}^3$
Vitamine A 6 $\gamma/10 \text{ cm}^3$

Tableau IV.

Fréquence du taux de la vitamine A et des caroténoïdes chez les diabétiques pendant la période actuelle.

$\gamma/10 \text{ cm}^3$	Caroténoïdes		Vitamine A.	
	Nombre	%	Nombre	%
0— 3	0	—	0	—
3— 6	1	35	7	25
6— 9	9	32	6	22
9—12	11	40	8	28
12—15	7	25	5	18
>15	0	—	2	7

Moyenne: Caroténoïdes 10 $\gamma/10 \text{ cm}^3$
Vitamine A 9 $\gamma/10 \text{ cm}^3$

Avant de passer à l'interprétation des résultats obtenus, il importe de faire remarquer que tous les diabétiques n'ont pas de xanthodermie; une petite proportion, à peine 10 %, présente cette anomalie. Ce chiffre est en connexion étroite avec le petit nombre de cas montrant un taux de caroténoïdes anormalement élevé. Ce n'est que dans la *période normale* d'avant-guerre que 20 % des cas étudiés dépassent 15 γ de caroténoïdes 10 cm³. Le taux le plus fréquemment rencontré est au contraire assez bas situé, entre 3 et 6 γ /10 cm³. La vitaminémie oscille entre 0 et 10 avec une moyenne de 6 γ /10 cm³. Comparé aux chiffres normaux de la même époque que nous avons publiés précédemment (Lambrechts 10, 11) le taux de la vitamine A, des diabétiques est pratiquement le même que celui des individus normaux de la catégorie A, (individus *peu aisés*). La grande majorité de nos diabétiques appartient en effet à cette classe de la société. Au contraire les chiffres de caroténémie des diabétiques sont supérieurs aux chiffres correspondants normaux de la même catégorie A.

Si nous considérons maintenant les individus normaux de la *classe aisée* d'avant-guerre, nous y rencontrons des caroténémies du même ordre que chez les diabétiques de la même période, et des taux de vitamine A nettement supérieurs.

Actuellement la confrontation des diabétiques et des normaux (Lambrechts 10, 11) nous apprend les faits suivants: Tout d'abord les chiffres de caroténémie et de vitaminémie rencontrés chez les diabétiques n'ont rien d'anormal. Aucun chiffre n'est actuellement supérieur à 15 γ /10 cm³. La caroténémie moyenne des diabétiques a baissé depuis la guerre et se maintient dans des limites normales. Par contre leur taux moyen en vitamine A est actuellement de 9 γ /10 cm³ et a donc augmenté par rapport à la période d'avant-guerre.

Par rapport aux sujets normaux peu aisés, les diabétiques ne s'en distinguent pas par le taux des caroténoïdes, mais bien par un taux de vitamine A quelque peu élevé.

Par rapport aux individus normaux de la classe aisée, les diabétiques occupent actuellement un niveau un peu inférieur, tant au point de vue des taux des caroténoïdes que de celui de la vitamine A du sang.

Si nous résumons les fluctuations subies par les diabétiques au point de vue des analyses qui nous intéressent, nous dirons que

depuis la guerre leur caroténémie, relativement peu élevée avant la guerre et de même ordre de grandeur que celle de la classe aisée, s'est abaissée, alors que la vitaminémie A s'est légèrement élevée tout en restant dans les limites parfaitement normales.

4. — Les différentes données recueillies ci-dessus ne sont susceptibles que d'une seule interprétation: la caroténémie des diabétiques et plus exactement ses variations pathologiques, sont d'origine exogène, alimentaire.

Le fait que même en période normale nous trouvons peu de caroténémies parmi nos diabétiques, provient de ce que le régime suivi par ces malades, la plupart hospitalisés, est un régime moyen qui ne s'écarte pas considérablement du régime d'un individu normal. Ainsi il ne contient pratiquement jamais plus de 400 g de légumes verts, riches en caroténoïdes et relativement peu de carottes. Les légumes habituellement consommés sont les épinards, les chicorées withof, des salades, les choux, peu de tomates. Les fruits riches en caroténoïdes sont peu utilisés. La teneur du régime en graisses, viandes et oeufs est modérée (peu de beurre, pas de crème de lait, lait assez pauvre en carotène et vitamine A). Il est tout à fait compréhensible que les caroténémies des diabétiques que nous avons étudiés s'écartent peu de la normale, dans ces conditions. Le rationnement de la guerre a modifié le régime des diabétiques, qui dans beaucoup de cas se résume à celui des individus normaux ou des autres malades hospitalisés. La teneur en lipides a baissé, certains légumes ont été remplacés par d'autres moins riches en caroténoïdes. La conséquence de ce régime est que — au point de vue qui nous occupe — les différences existant entre diabétiques et normaux se sont pratiquement effacées.

Par nos constatations nous en arrivons donc à dire que la caroténémie élevée des diabétiques — avec comme conséquence la xanthodermie — est d'origine alimentaire et n'est pas une manifestation de l'état diabétique. D'ailleurs des individus non diabétiques peuvent présenter de la caroténémie avec xanthodermie. Nous confirmons donc l'opinion de Burger et Reinhardt (5), Barbier, Mosquin et Piquet (1), Fiessinger et Thiebaut (8) et d'autres à ce sujet.

5. — D'autres interprétations de la caroténémie élevée des diabétiques ont été mises en avant par plusieurs auteurs. Ralli, Brandaleone and Mandelbaum (15) ainsi que Ralli, Pariente,

Brandeleone et Davidson (16) considèrent que le diabétique a une diminution du pouvoir de transformation du carotène en vitamine A, au niveau du foie. Clausen et Mc. Coord (7) pensent que dans le diabète grave les tissus ont perdu la capacité de transformation rapide du carotène, ce qui se traduit par une hausse du taux plasmatique. Bounin et Levinson (3) admettent un trouble de l'oxydation des caroténoïdes pour expliquer la caroténémie élevée dans certains états pathologiques. L'hypothèse de l'incapacité de transformation du carotène en vitamine A au niveau du foie a suggéré à certains auteurs d'utiliser l'absorption du carotène et son dosage consécutif dans le plasma comme épreuve fonctionnelle du foie. L' inanité de cette conception a été démontrée par Clark, Robinson et Schiff (6) ainsi que par Murril et coll. (12) qui ont comparé la courbe de résorption du carotène chez le diabétique et chez le normal. Les résultats de nous avons obtenus, — sans recourir à l'épreuve aléatoire de la surcharge, — nous permettent d'éliminer chez le diabétique une atteinte quelconque du pouvoir de transformation du carotène en vitamine A, par les considérations suivantes: Depuis la guerre l'alimentation en général et celle du diabétique en particulier s'est considérablement appauvrie en éléments d'apport de vitamine A préformée et elle s'est enrichie en substances contenant beaucoup de carotène (carottes). Malgré cette modification, la vitamine A s'est légèrement élevée par rapport à la période d'avant-guerre et la caroténémie ne s'est pas accrue. Le processus de transformation paraît donc s'effectuer comme chez le normal. Ceci constitue un argument de plus pour l'origine exogène et alimentaire de la caroténémie des diabétiques.

6. — Dans nos analyses nous n'avons pas recherché le taux des lipides et du cholestérol sanguins. Bien que certains auteurs (Rabinowitch, 14) aient trouvé une relation entre le trouble du métabolisme du cholestérol et l'hypercaroténémie, les données récentes de la littérature semblent plutôt écarter cette éventualité. (Boeck and Yater, 2, Ralli, Brandaleone et Mandelbaum, 15).

Résumé.

1). — Nous avons dosé les caroténoïdes et la vitamine A du plasma chez 42 diabétiques, en partie dans la période normale d'avant-guerre et en partie pendant le rationnement de la guerre.

2). — Il n'y a pas de relation entre la gravité et la durée du diabète et le taux du plasma en caroténoïdes et vitamine A.

3). — L'hypercaroténémie et la xanthodermie est rare parmi nos diabétiques avant-guerre. Depuis la guerre le taux des caroténoïdes et de la vitamine A du sang des diabétiques ne se distinguent pratiquement pas des valeurs normales, obtenues dans les mêmes conditions.

4). — Il découle de nos constatations que l'hypercaroténémie des diabétiques est d'origine exogène, alimentaire pure, et n'est pas la conséquence d'une incapacité fonctionnelle (du foie ou des tissus) de transformer le carotène en vitamine A.

Bibliographie.

- 1) Barvier, Mosquin et Piquet: *Nutrition* (Paris). 1938, 8, 319. —
- 2) Boeck & Yaler: *J. Lab. and Clin. Med.* 1929, 14, 1129. — 3) Bounin et Levinson: *J. f. Vitaminforsch.* 1936, 5, 12. 4) Brandaleone et Rolli: *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 1934, 32, 200 4 bis) Brull et Decharneux: *Rev. belge Sciences Méd.* 1943, sous presse. — 5) Burger et Reinhardt: *Deutsch. Med. Wochenschr.* 1919, 45, 430. — 6) Clark, Robinson & Schiff: *Amer. Journ. Physiol.* 1937, 119, 288. — 7) Clausen & Mc Coord: *J. Pediatr.* 1938, 18, 635. — 8) Fiessinger et Thiebaut: *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1931, 1, 557. — 9) Hymans v. d. Bergh et Snapper: *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* 1913, 110, 540. — 10) Lambrechts, Deco et Clemens: *Rev. Belge Sc. Méd.* 1941, 13, 313. — 11) Lambrechts, Clemens, Crismer, Deltombe, Leleux, Thomas: *Rev. belge Sc. Méd.* 1941, 13, 369. — 12) Murril, Horton, Leibermann & Newburgh: *Journal Clin. Invest.* 1941, 20, 395. — 13) Pariente, Present & Rolli: *Amer. J. Med. Sci.* 1936, 192, 365. — 14) Rabinovitch: *Canad. Med. Assoc. J.* 1928, 18, 527. — 15) Ralli, Brandaleone & Mandelbaum: *J. Labor. & Clin. Med.* 1935, 20, 1266. — 16) Ralli, Pariente, Brandaleone & Davidson: *J. Amer. Med. Assoc.* 1936, 106, 1975. — 17) Van Eekelen & Emmerie: *Acta Brev. Neerl.* 1935, 4, 171. — 18) von Noorden: *Intern. Dermat. Kongress Berlin* 1904. — 19) Wendt: *Klin. Woch.* 1935, p. 9.

(From the Laboratory for Medical Chemistry, The Medical Department,
The Carolinian Hospital, Stockholm.)

On the Reliability of the Inulin Clearance, together with a Comparison between this and the Creatinine Clearance.¹

By

BERTIL JOSEPHSON and OLOV LINDAHL.

(Submitted for publication August 2, 1943).

The growing use of the inulin clearance in clinical work gives rise to some questions concerning its usefulness that may profitably be discussed. Two such questions will be dealt with in this paper

1. Does the determination of the inulin clearance in man yield more valuable and reliable results than the determination of the creatinine clearance?

2. Is the inulin molecule subject to any changes during the preparation of the solution or after the injection and do such changes influence the clearance?

Comparison between the inulin and the creatinine clearances.

As to the first question, one may remark that it is now definitely proved (Shannon 1935, Miller and Winkler 1938) that creatinine may be excreted by the tubular cells in man, at least when the blood level has been increased by creatinine given by mouth, and that the creatinine clearance is for this reason generally higher

¹ The investigation was aided by a grant from the foundation »Konung Gustaf V's 80-årsfond».

than the inulin clearance. The latter is supposed to correspond only to the glomerular filtration, as the inulin is excreted only by the glomeruli, and is neither reabsorbed nor excreted by the tubules (Shannon 1934, Richards, Westfall, Bott, 1934).

For these reasons one may ask whether the creatinine clearance gives a better picture of the clinical state of the kidneys than does the inulin clearance, since the creatinine clearance, in contradistinction to the latter, depends on the function of both glomeruli and tubuli. One may, further, discuss the possibility of a simultaneous determination of both these clearances for the separate calculation of the glomerular and the tubular functions.

By way of approach to these problems the inulin and the creatinine clearances were determined simultaneously in 50 patients who either showed clinical signs of kidney-disease or disease of the urinary system or who were suspected of such diseases. The patients were from the medical, surgical, and gynecological departments of the Carolinian Hospital. The clearances were determined in the ordinary routine way, i. e. during two successive periods of 60 minutes each, the blood samples being taken precisely in the middle of each period. The bladder was emptied before and after each period by catheter and washed with saline.

Before these results could be evaluated, however, the method used for the carrying out of the inulin clearance had to be studied further. The method of Alving and Miller (1940) was preferred, as it is the most convenient for clinical work.¹ In this method the inulin (a preparation from Schering-Kahlbaum — later referred to as preparation I — was used) is given in a single slow intravenous injection of 100 ml of a 10 % supersaturated solution in saline, and the clearance is determined from 60 minutes and on after the injection despite the fact that the concentration of inulin in the plasma is continuously decreasing. As Örtenblad has shown, a phosphate

¹ The determinations of inulin in plasma and urine were carried out with a modification of the method described by Corcoran and Page (1940). The modification consisted in the omission of the treatment with yeast, as this proved to give better values in addition-experiments. As shown by Jensen (1942) the hydrolyzing time (15 min.) of Corcoran and Page does not give complete hydrolysis, which requires about 60 min. With a prolonged hydrolysis, however, the glucose also gives some colour with difenylamine and the yeast treatment can not longer be omitted and thus renders another source of error. Of these two sources of error we have chosen the one which renders the method less time-consuming. In control experiments with inulin added to plasma the method has given satisfactory results.

buffer solution of inulin of about pH 7 is to be preferred, as the inulin is more stable against hydrolysis during the sterilization in that solution than in saline. The reducing power of our inulin solutions in saline, however, in no case exceeded a value corresponding to 0.5 % levulose, and it was for the most part about 0.2 %.

a. *Normal subjects.*

For this study were used 25 patients without any clinical signs of either kidney, heart or vascular disease and without anamnestic data indicating such diseases. The patients were soldiers of ages ranging from 18 to 45 years who were being treated for or were recovering from minor surgical or otological diseases such as fractures, otitis, panaritium etc. Their temperatures were all normal and they were in good health in other respects. All had been, and during the investigation were, kept in bed.

In these cases the inulin clearance only was determined. The determination of the clearance was started one hour after the injection and was carried on for two (4 cases) or three (21 cases) successive periods of 60 minutes each. The results are shown in table 1.

	Clearance average ml/min.	average error of average	standard deviation ml/min.	average error of deviation	clearance ml/min.	
					highest	lowest
period 1	136.6	5.6	27.8	4.0	208	94
» 2	143.2	6.9	34.6	5.0	214	86
» 3	117.4	6.1	27.4	4.3	176	81

Table 1. Inulin clearance of 25 men aged 18 to 45 and without signs of diseases of the kidneys or the urinary system. Three successive periods of 60 minutes each.

Statistically there was no difference between the results of the first and the second periods. The average difference was 6.64 ($\sigma = 7.90$). The common average of both these periods together was 140.0 ± 4.5 ml per min., $\sigma = 31.9 \pm 3.2$ ml per min. The clearance of the third period, however, was statistically lower than that of the first two, the average difference being 20.86 ($\sigma = 7.4$) i. e. about three times its standard deviation.

At present it does not seem to be possible to explain the decrease of the clearance during the third period. It may be that the errors in the determination are greater during this period owing to the decreasing plasma concentrations of inulin. In consideration of this difference, however, only the first two periods have been taken for the following comparison.

Of the standard deviation for the two first periods (32 ml per min.) about three-fourths seems to be due to variations between the different periods in the single individuals, i. e. to errors in the determination or to variations in filtration in the individual subject, and the remaining fourth to variations between the different individuals. It may be added that the method used has given errors within $\pm 3\%$ in experiments with inulin added to normal plasma in concentrations varying from 5 to 100 mg per cent.

The standard deviation of the individual determination (32 ml per min.) may seem unexpectedly high. In routine work, however, this is not so serious, as the result of a determination of any importance that gives a poor agreement between the two periods has in any case to be discarded. A determination giving good agreement is, of course, much more reliable than what is indicated by this high standard deviation. Furthermore, the difference between the two first periods was lower in cases with low than in cases with high clearance. This renders the high deviation to be of less importance in pathological cases. Needless to say, in the calculation of this deviation all values have been taken into consideration.

This average for the clearance of normal subjects, 140 ml per min., is higher than the values reported by Smith, Goldring, Chasis (1938), Richards, Bott, Westfall (1938) Berdal (1940) and Alving and Miller (1940), which were 120—125 ml per min. per 1.73 m² body-surface. This difference may be due to the fact that we used only young, comparatively tall men and did not include the body-surface in our calculations.

b. *Subjects with kidney diseases.*

In the comparison between the inulin and the creatinine clearances 50 patients with all kinds of diseases of the urinary system were used. The patients were of both sexes and all ages from 18 years upwards. About one hour before the determination was started

they were given 3 g of creatinine by mouth, according to Rehberg (1926), and 10 g of inulin in a single injection of a 10 % solution as described above.

In all these patients the clearances were determined during two consecutive periods of about 60 minutes each. In view of the results from the normal subjects the determinations were not continued during a third period.

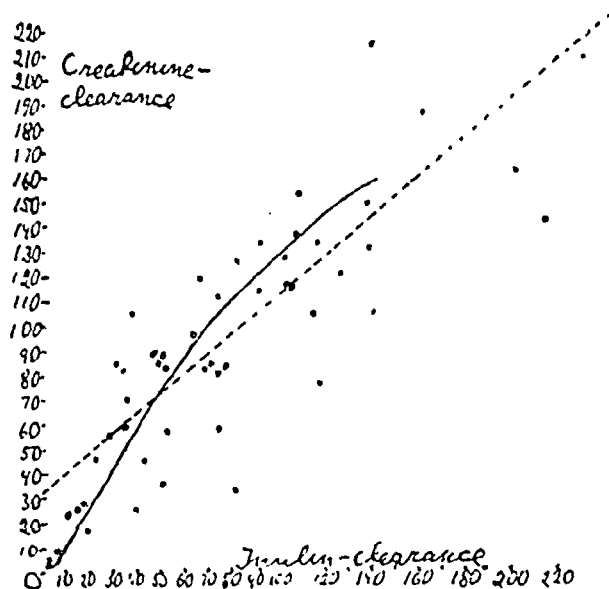


Fig. 1. From Josephson and Godin (1943) creatinine and inulin clearances as functions of each other.

The standard deviation (σ) of the single determination in these 50 cases (all values counted) was for the inulin clearance.

20.2 ml per min., and for the creatinine clearance 18.5 ml per min. There is thus no statistical difference between the reliability of the two chemical methods of determination.

The results from the simultaneous determinations are demonstrated in figure 1 (from Josephson and Godin, 1943). As was to be expected from previous investigations (Shannon 1935, Miller and Winkler 1938, Steinitz and Türkand 1940), the creatinine clearances are usually higher than the inulin ones. If the values of the two clearance methods expressed as functions of each other are calculated to a straight line according to the least square method this line runs at an angle of about 45° between the coordinates

Diagnosis	Sex and age	Clearance ml/per min				Average plasma creatin %
		1st period		2nd period		
		inulin	creati- nine	inulin	creati- nine	
Broncho-pneumonia ..	♂ 49	130	113	133	107	7.3
Nephrolithiasis	♂ 45	261	161	172	127	7.4
Tbc renalis sin.	♀ 27	139	103	144	108	7.8
Prostatic hypertrophy ..	♂ 62	48	35	54	36	9.9

Table 2. Cases in which the creatinine clearance has proved lower than the inulin clearance.

tion have also been made by Steinitz and Türkand (1940) with endogenous creatinine clearance in man and by Shannon and Winton (1938) in dogs. In our cases it could scarcely be a self-depression of the creatinine clearance, as the creatinine concentration of the plasma was not particularly high. Nor could it be due to a poor filtration of inulin through damaged glomeruli, as the inulin clearance was normal, or almost so, except for one case.

The stability of the inulin and the influence of cleavage products.

As regards the second question, concerning the stability of inulin and the influence of possible cleavage products on the clearance, one may remark that a cleavage of the inulin molecule may result either in the splitting off of levulose or in the dividing of the molecule into larger pieces, from disaccharides and upwards. If such a cleavage took place it might result in erroneous clearance values, as there might be levulose present in the plasma, increasing the apparant plasma concentration values of inulin but not appearing in the urine; or polysaccharides might be formed, increasing the apparent plasma concentration but owing to back-resorption in the tubuli not giving a corresponding increase of the inulin content of the urine.

In spite of the fact that the inulin used in these experiments (commercial preparations referred to here as I, II, III)¹ in fresh, not heated solutions reduced alkaline copper and bismuth solution only to an extremely small extent, the 10 % saline solutions pre-

¹ A. B. Astra, Södertelge, Sweden, has kindly supplied us with preparation II. The company now manufactures this preparation for sale in ampoules ready for injection.

pared for injection (Seitz-filtered according to Smith, Chasis and Ranges, 1938, and sterilized by heating to 100° C. for twenty minutes on three consecutive days) always showed some reducing power. It is very likely that in two of the preparations tested (I and II) the reducing substance (corresponding to 0.1—0.3 % levulose) thus formed during the steam-sterilization really was levulose, as in these cases reducing power, CO₂-production with baker's yeast and difference in optical activity before and after fermentation agreed well when calculated as for levulose. This was not the case in the third preparation, which after sterilization was almost completely fermentable with baker's yeast, despite comparatively weak reducing power.

If levulose really is present, however, it seems to have no effect on the determination of the inulin clearance, even in concentrations much higher than those occurring in the inulin solutions. This is shown by the experiments reproduced in table 3. They show that

subject	man, 22 years, healthy			man, 27 years, healthy		man, 46 years. glomerulo- nephritis non-protein-N 120	
levulose injected	100 ml 2 %			100 ml 10 %		80 ml 10 %	
min. after injection	mater- ial	urine vol. ml	mg% apro- ximately	urine vol. ml	mg% apro- ximately	urine vol. ml	mg% apro- ximately
45	blood		0		4		5
75	urine	550	0	70	5	130	13
105	blood		0		3		3
135	urine	335	0	450	2	166	5
165	blood		0		1		
195	urine	590	0	590	2		

Table 3. Concentration of levulose in blood and urine after a single intravenous injection. All concentrations except one gave colour intensities too weak to give acceptable values in the step-photometer (ext. coeff. below 0.05).

even if as much as 8 to 10 g of levulose was injected intravenously the concentrations in blood and urine were scarcely determinable, and would have been without any noteworthy influence on a determination of the inulin clearance.

To judge from the following experiments it would appear probable that no substances with influence on the clearance were

present in the injection-solutions from preparations I and II, and that none such were formed after the injection. This was not the case with preparation III. In a number of clearance determinations on human subjects the inulin concentration of the urine was determined as well by the colorimetric method as gravimetrically and by the optical activity.

The gravimetric estimations were carried out by precipitation of the protein-free urines with 5 volumes of alcohol, washing the precipitate first with 80 % then with concentrated alcohol, and finally with acetone, and drying at 80° C to constant weight. The ash-content of the precipitates was determined and the weight of the ash subtracted from that of the precipitate. The precipitates gave only very faint traces of reaction with silver-nitrate. The reducing power of the filtrates from the precipitated urines corresponded to less than 0.1 per cent levulose.

The inulin determinations made on the basis of the optical activity of the urines were performed in a Schmidt and Haensch polarimeter, a 20 cm tube and pure sodium light being used, with a half-shadow angle of 2°. The concentrations were calculated from a specific optical activity of $\alpha [D] = -36^\circ$, as this was the average optical activity of the preparations used as standards ($\alpha [D] = -34^\circ$ — -38°). For pure water-free inulin $\alpha [D]$ is about -39° according to Tanred (1893).

In some cases controls were carried out with baker's yeast. Lohnstein's saccharimeter was used. Temperature 37° C, 24 hours.

The colorimetric determinations were carried out according to Corcoran and Page (1940) as mentioned earlier.

The results are shown in table 4, the figures being taken from only a few of a number of experiments with similar results.

It seems unlikely that cleavage products of inulin may have the same optical activity and the same low solubility in alcohol as the mother molecule. In view of this consideration the good agreement between the different methods shown in table 4 renders it probable that no appreciable amounts of such cleavage products were present in the urine after the injections of inulin from at least preparations I and II. After preparation III the urine seems in some cases to have contained a mixture of carbohydrates from inulin; and this made the clearance results doubtful.

Preparation given	Inulin concentration from			Levulose concentration from	
	optical activity	colorimetry	gravimetry	reduction	fermentation
I	1.33	1.32	1.30	0	0.11
»	1.72	1.73		0	0
»	0.95	1.13	0.91	0	0
»	1.66	1.57	1.73	traces	traces
II	3.25	3.23		0	0
»	0.59	0.63		0	0
»	0.61	0.58	0.54	0	0.11
»	0.84	0.92	0.79	0	0.20
III	0.25	0.28		+	+
»	0.44	0.39		+	+
»	0.81	0.39			
»	0.31	0.26			

Table 4. Comparisons of the results of different methods for the determination of inulin and levulose in urine samples. For preparations I and II the agreement indicates that probably very little carbohydrate other than inulin was present. The figures represent apparent inulin concentration in mg %.

Another circumstance in the light of which it appears probable that the pure inulin molecule passes through the body unchanged is that clearance determinations repeated at an interval of a few days on the same subjects with different but good inulin preparations usually show good agreement. This would scarcely have been the case had the inulin been subject to changes influencing its clearance.

The clearance values obtained with the preparations I. and II showed good agreement (table 5). In two cases preparation III

	Sex and age	Date and magnitude of clearance		
		Pren. I	Pren. II	Pren. III
Prolyarthritus	♀ 40	180 5/10	177 5/25	
Endocarditis lenta	♂ 44		138 6/17	86 6/22
Prostatic hypertrophy ..	♂ 75		19 6/30	26 7/5
Bronchopneumonia ...	♂ 26		141 6/16	71 6/18

Table 5. Comparison of the clearances of two inulin preparations in the same subject. All the cases had a practically constant creatinine or sulfonamid clearance in both instances. The figures represent ml cleared per min. and date of experiment.

gave lower values than the others indicating in this case the presence in the plasma either of substances giving the colour reaction of inulin and levulose but not being filterable or (more likely) of substances that after filtration in the glomeruli are more or less reabsorbed in the tubuli. These cases were controlled by another clearance (creatinine or sulfapyridine) carried out simultaneously as the inulin ones. Only cases showing good agreement between the two »extra» clearances were counted with as only in those cases a constant kidney function could be expected.

Another way of studying the stability of inulin after injection is to compare the amount of inulin injected with that found in the urine (during two consecutive days) after the injection. The results given in table 6 show that in most cases a considerable amount of the injected inulin was regained in the urine with preparations I and II, while preparation III gave a comparatively poor yield.

Preparation nr.	gr of inulin inject.	gr of inulin regained		clearance	diagnosis
		3 hours	48 hours	average ml/min.	
I	9.5	3.1	7.4	20	hypertomia
I	9.5	6.7	8.4	81	hypertrophic prostate
I	9.0	6.0	9.0	156	nephrolithiasis hydro-nephrosis
I	9.0	3.1	9.1	124	healthy
I	9.0	2.6	8.6	214	»
II	9.5	7.2	7.4	77	acute glomerulonephritis
II	6.0	5.6	5.8	161	pyelonephritis
II	9.1	8.2	8.7	177	acute polyarthritis
II	9.0	8.4	9.1	168	hydronephrosis
III	9.6	2.4	3.0	38	ureteric stricture, nephrectomia
III	9.2	9.5	4.7	84	hypertonia
III	9.2	3.2	3.4	79	septic fever
III	9.4	4.2	4.6	107	pyelonephritis

Table 6. Recovery in the urine of intravenously injected inulin.

As may be seen from this table, the preparations I and II seem in most cases to have passed from the plasma to the urine without apparant change or with a comparatively small loss, while preparation III seems to have been changed, or metabolized to a considerable extent.

The above results confirm the results found in rabbits by Komanos as early as 1876, when he showed that pure inulin may pass through the organism unchanged. Inulin of good preparations thus seems to be suitable for clearance determinations. These results also show, however, that different inulin preparations are differently susceptible to heat-sterilization. Thus, preparation III, that before sterilization behaved like the other two, proved after sterilization (3 times during 20 minutes at 100° C.) to be fermentable with yeast despite a comparatively slight reducing power and was therefore unsuitable for clearance experiments. It gave a lower clearance than the other two preparations, the carbohydrate appearing in the urine did not in all points behave like inulin, and it was not completely recovered in the urine. The results obtained with the preparations I and II were generally good; but in a few instances the urine from subjects injected with these preparations contained small amounts of carbohydrate not identical with inulin, and in some cases a small loss of inulin was observed.

Summary.

The average inulin clearance of 25 healthy men aged 18—45 years was found to be 140 ml per min. $\sigma = \pm 32$ ml per min.

The reliability of the methods of inulin and creatinine clearance determinations seemed to be similar, as there was no significant difference between the standard deviation of the single determination of the two clearances in 50 cases with different kidney symptoms.

The individual difference between the inulin and the creatinine clearances varied considerably in these cases. The difference was usually small in cases with a very poor glomerular filtration, and of a normal magnitude when the inulin clearance was above 40—60 ml per min. This is regarded as a further indication of decreased tubular activity in cases with glomerular injury.

In a few cases with a good filtration rate the creatinine clearance was found to be lower than the inulin clearance. This was regarded as a proof that creatinine can be reabsorbed, not only excreted, by the human tubuli.

A possible formation of levulose from the inulin before or after the injection seems to have no effect on the determination of the inulin clearance.

The experiments confirmed the fact that inulin, when the preparation is good, usually appears unchanged and nearly quantitatively in the urine. One of the inulin preparations, in its original form similar to the others, was changed by mild heat sterilization, being thus rendered unsuitable for clearance work.

New inulin preparations should never be used in clinical work before their clearance has been compared with that of a standard preparation. In other cases they may give values with 50 % or more errors.

Bibliography.

- 1) Alving, A., Miller, B. A.: A Practical Method for the Measurement of Glomerular Filtration Rate (inulin clearance), *Arch. Intern. Med.* 1940, 66, 306. — 2) Berdal, P.: Studier over Inulin Clearance, *Nord. Medic.* 1940, 5, 337. — 3) Corcoran, A. C.: Page I., Application of Diphenylamine in the Determination of Levulose in Biological Media, *Journ. Biol. Chem.* 1939, 127, 601. — 4) Jensen, E.: Nyrefiltrationen bestemt ved Inulinclearance. *Bibl. f. Læger* 1942, 124, 175. — 5) Josephson, B., Godin, A. S.: Om bestämning av glomerulusfiltrationen Simultaneous determination of inulin and creatinine clearance. *Nord. Medic.* 1943, 20, 895. — 6) Komanos, A. D., Diss. Über die Verdauung des Inulins, *Strassburg 1875, Jahresber. über die Fortschr. d. Tierchemie* 1876, 180. — 7) Miller, B., Winkler, A.: The Renal Excretion of Endogenous Creatinine in Man. Comparison with Exogenous Creatinine and Inulin. *Journ. Clin. Invest.* 1938, 17, 31. — 8) Örtenblad, Personal communication. — 9) Rehberg, B.: Studies on Kidney Function; rate of filtration and reabsorption in human kidney, *Bioch. Journ.* 1926, 20, 447. — 10) Richards, A. N., Bott, P. A., Westfall, B. B.: Experiments Concerning the Possibility that Inulin is Secreted by the Renal Tubules. *Amer. Journ. physiol.* 1938, 123, 281. — 11) Richards, A. N., Westfall, B. B., Bott, P. A.: Renal Excretion of Inulin, Creatinine and Xylose in Normal Dogs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1934, 32, 73. — 12) Shannon, J.: The Excretion of Inulin by the Dogfish, *Journ. Cell. Comp. Physiol.* 1934, 5, 301. — 13) Shannon, J.: The Renal Excretion of Inulin and Creatinine in Man, *Journ. Clin. Invest.* 1935, 14, 403. — 14) Shannon, J., Winton, F. R.: The Renal Excretion of Inulin and Creatinine by the Anaesthetized Dog and the Pump-lung Kidney Preparation, *Journ. Physiol.* 1940, 98, 97. — 15) Smith, H., Chasis, H., Rangas, H.: Suitability of Inulin for Intravenous Administration to Man, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1938, 37, 726. — 16) Smith, H., Goldring, W., Chasis H.: The Measurement of the Tubular Excretory Mass, Effective Blood Flow and Filtration Rate in the Normal Human Kidney, *Journ. Clin. Invest.* 1938, 17, 263. — 17) Steinitz, K., Türkand, H.: The Determination of the Glomerular Filtration by the Endogenous Creatinine Clearance, *Journ. Clin. Invest.* 1940, 19, 285. — 18) Tanred, M. C.: Sur l'inuline et deux principes immédiats, nouveaux. La pseudo-inuline et l'inulénine. *Compt. rend. Se. de l'Ac. d. Sciences* 1893, 116, 54.

From the Fourth Medical Service of St. Erik's Hospital, Stockholm (Professor Hilding Berglund, physician-in-chief) and the Medical Department of Maria Hospital, Stockholm (Professor Josua Tillgren, physician-in-chief).

Gastric and duodenal ulcer.

Study of 1193 cases collected during 1930 to 1940 in Stockholm.

By

B. J. E. IHRE and R. MÜLLER.

(Submitted for publication July 9, 1943.)

Gastric and duodenal ulcers show great likenesses as regards origin, symptoms and clinical course. The old genetic name »peptic ulcer» emanated from these likenesses and comprised a collective term for all lesions of this kind from the lowermost part of the esophagus down into the ileum. The terms »gastroduodenal ulcer» and »juxtapyloric ulcer» are expressions of the same desire to collect gastric and duodenal ulcers under the same name.

There are several distinct differences between gastric and duodenal ulcers, however, which justify their being kept apart. They differ considerably from a surgical standpoint, and also in their tendency to undergo malignant change. The differences in regard to frequency, sex incidence and other features will be discussed in the following.

The present series comprises 1193 cases of gastric and duodenal ulcer admitted to two Stockholm hospitals, 856 to the medical department of Maria Hospital from 1930 to 1940 and 337 to the fourth medical service of St. Erik's Hospital from 1935 to 1940. Only cases where the diagnosis was certain and where the lesion

could be localized roentgenologically or pathologically were included. Roentgenography was performed in all except ten cases where the diagnosis was made at autopsy. All the ulcers from the cardia to the pylorus were called gastric ulcer, thus also juxtapyloric ulcers whenever they were situated on the gastric side. An ulcer niche was demonstrated in all the cases of gastric ulcer. In the cases of duodenal ulcer where no niche was observed, the diagnosis was based on typical deformity of the duodenal bulb and other clinical and anamnestic data.

In table 1 the 1193 cases are divided according to age and diagnosis. Of these, 849 or 71.2 per cent were males and 344 or 28.8 per cent females. Thus the ratio of men to women was 2.5 to 1, despite the fact that the two medical departments in question

Table 1.

The Sex Incidence and Distribution Between Gastric and Duodenal Ulcers in the 1193 Cases of the Present Study

Sex	Gastric ulcer		Duodenal ulcer		Gastric and duodenal ulcer		Total	
	No. of cases	%	No. of cases	%	No. of cases	%	No. of cases	%
Men	157	18.5	654	77.0	38	4.5	849	71.2
Women	100	29.1	234	68.0	10	(2.9)	344	28.8
Both sexes	257	21.5	888	74.5	48	4.0	1193	100.0

have many more beds for woman than men. In 888 or 74.5 per cent of the cases duodenal ulcer was present and in 257 or 21.5 per cent gastric ulcer, the ratio being thus 3.5 to 1. In 48 cases, or 4 per cent, the patient suffered from both gastric and duodenal ulcer. Since duodenal ulcer was three and a half times as common as gastric ulcer and the series contained two and a half times as many men as women, it is interesting to determine the difference between the frequency of duodenal ulcer in men and in women. Of the 849 men, 654 or 77 per cent had duodenal ulcer and of the 344 women, 234 or 68 per cent. Duodenal ulcers were thus far more common in both men and women (the difference in men was 58.5 ± 1.7 per cent and in women 38.9 ± 2.6 per cent). The difference between the frequency in the two sexes is statistically

significant, i.e. 9 ± 2.9 per cent. When the 38 male cases of both duodenal and gastric ulcer are added to the 654 cases of duodenal ulcer, the figure becomes 81.5 per cent for men and the same reckoning for the women gives 70.9 per cent. The difference in frequency then becomes 10.6 ± 2.4 per cent, which is also significant.

Thus roentgenologically demonstrable duodenal ulcer was relatively more common in men in the present series, and gastric ulcer relatively more common in women.

Textbooks and monographs give varying information on the distribution of ulcers between men and women and between gastric and duodenal ulcers. Eusterman and Balfour said that men suffer from ulcer about four times as often as women and that »duodenal ulcers, in America at least, are seen clinically

Table 2.

The Sex Incidence, Distribution Between Gastric and Duodenal Ulcers and Ulcer Frequency Found in Clinical Studies

Authors	No. of cases	Ratio of men to women	Ratio of gastric to duodenal ulcers	Ulcer frequency per cent
Lebert (Breslau 1860—1872)	206	1: 3.4		0.54—0.76
With (Copenhagen 1877—1880)	331	1: 7.3		9.7
Greenough & Joslin (Boston 1888—1898)	187	1: 5.2		1.43
Harsløf (Copenhagen 1896—1902)	546	1: 5.4		2.5
Nielsen (Copenhagen 1897—1915)	406	1: 1.7		
Mattison (Malmö, Sweden 1896—1917) ..	863	1: 1.7		
Mattison (Lund, Sweden 1910—1917) ..	767	1: 1.5		
Emery & Monroe (Boston 1913—1932)	1435	5.5: 1	1: 5.4	
Warneke (Rostock 1922—1931)	374	2.5: 1		
Holmgren (Stockholm 1914—1920)	521	1.2: 1	4: 1	
» » 1921—1927)	495	2.5: 1	1: 1	
» » 1928—1934)	516	2.5: 1	1: 1.5	
Chang & Chang (Peking 1921—1936) ..	355	2.2: 1	1: 2	0.65
Kruse (San Francisco 1927—1937)	575	3.3: 1	1: 3	
Highman (Johannesburg 1932—1936) ..	245	6.1: 1	1: 1.3	
Kobro (Bergen, Drammen 1932—1936)	1457	3.3: 1	1: 1.3	
Wiebel & Kunstreich (Marburg 1933—1939)	1263	4.6: 1	1: 2.3	
Weidinger (Germany 1934—1939)	1398	2.8: 1	1: 1.2	
Ihre & Müller (Stockholm 1930—1940)	1193	2.5: 1	1: 3.5	
Malmros (Örebro, Sweden 1936—1941) ..	1101	2.5: 1	1: 1.9	

about twelve times more frequently than are gastric ulcers». Hurst and Stewart stated that »chronic duodenal ulcer occurs between three and four times as frequently as chronic gastric ulcer». Faber wrote »while it was earlier considered that chronic ulcer was three or four times as common in women as in men, now it is reckoned that men are affected four times as often as women. This is because lesions in the corpus ventriculi, which are commonest in women, have decreased in frequency, while the juxtapyloric lesions and particularly duodenal lesions have increased and are now fairly dominating». Kalk, finally, reported that gastric ulcer is about twice as common as duodenal ulcer. The contradictions in these reports is explained, at least in part, by the different materials on which they are based. Collections of roentgenologic, clinical and postmortem cases can hardly be expected to give similar results in these respects.

Tables 2 and 3 show the sex distribution and distribution between gastric and duodenal ulcers in several, both old and recent

Table 3.

The Frequency of Ulcers (Acute, Chronic and Scars), Sex Incidence and Distribution Between Gastric and Duodenal Ulcers Found in Postmortem Studies

Year	Authors	Ulcer frequency in per cent of entire series ()	Ratio of men to women	Ratio of gastric to duodenal ulcer
1839	Rokitansky, Vienna		1:1.4	13: 1
1844	Jaksch, Prague		1:4.1	
1857	Brinton, England	5 (7,226)	1: 2	
1863	Trier, Denmark.....			11: 1
1878	Lebert, Germany			11: 1
1882	Danziger, Germany		1: 2	
1882	Grünfeld, Denmark	11 (1,150)	1: 4	30: 1
1907	Harslof, Denmark	4 (5,196)	1: 5.5	
1912	Scheel, Denmark	8.5 (2,753)	1: 3.5	
1913	Ewald, Germany			45: 1
1919	Hart, Germany	10.9 (1,541)	1: 1	1.5: 1
1923	Stewart, England	8.7 (1,200)	6: 1	1: 1
1925	Robertson & Hargis, U.S.A. .	11.9 (2,000)	3: 1	
1926	Sturtevant & Shapiro, U.S.A.	2.1 (7,700)	3: 1	3: 1
1934	Hjort, Norway	2.5 (4,460)		3.9: 1
1939	Madelung, Germany.....	17.8(10,000)	1: 0.8	2.3: 1

series. The first table covers clinical investigations and the second postmortem studies. The clinical studies from the years 1920 to 1941 show largely the same ratio between men and women, 3 to 1 on the average. The male frequency is greater in the cases from Boston, Johannesburg and Marburg. The clinical studies from the nineteenth century up to 1920 show the reverse relation. Women showed a great preponderance up to the turn of the century, between four to five female cases being noted for every male. From 1900 to 1920 this preponderance became much less marked. When we turn to the autopsy series, we find the same conditions. During the nineteenth century and up to about 1920, ulcer was found to be two to four times more frequent in women than in men. After 1920 the conditions became reversed, the male cases becoming two to three times more common than the female.

As regards the proportion between gastric and duodenal ulcers, the clinical investigations generally show duodenal ulcer to be two to three times as common as gastric ulcer. The frequency figures in these instances are based on roentgenologically examined cases and the variations which occur may, at least in part, be due to variations in the efficiency of the roentgenologic examination, especially of the duodenal bulb. In the postmortem studies, the proportion between gastric and duodenal ulcers is reversed, gastric ulcers dominating since the nineteenth century. This preponderance has gradually decreased, however, two or three gastric lesions being noted for every duodenal ulcer from about 1920 on.

The discrepancy between the clinical and postmortem results is worthy of note. In the clinical series, duodenal ulcer is two to three times more common than gastric ulcer, while in the postmortem material of the last few decades the conditions are reversed. The reason must be either that gastric ulcer is a much more common condition than appears from clinical material or that a considerable number of duodenal ulcers are overlooked at autopsy. The diagnosis of gastric ulcer is beset with considerable difficulty. Despite modern mucous membrane relief studies, not all gastric ulcers, particularly not intramural ones in the fornix ventriculi and corpus ventriculi, can be demonstrated roentgenologically. It is not uncommon that autopsy reveals ulcers or scars after one or several ulcers in the corpus, despite the fact that careful roentgen exami-

nation gave no evidence thereof. It can even happen that endoscopically visible lesions do not manifest themselves roentgenologically, despite repeated examination. The frequent scars after ulcer observed at autopsy indicate that many ulcers cause no clinical symptoms, or ones which are so insignificant and short-lived that no medical aid is sought.

It is possible that the discrepancy between the clinical and postmortem results is entirely due to the fact that a great number, if not the majority, of gastric ulcers cause no clinical symptoms and thus never come to the attention of a physician. Nevertheless the possibility of a number of duodenal ulcers being overlooked at autopsy cannot be ruled out. Careful roentgen examination is much more certain of detecting an ulcer in the bulb than in the stomach. In other words, negative findings in the bulb can be much more relied upon than negative findings in the stomach. The modern technic for examination of the bulb can demonstrate small intramural ulcers, erosions and small scars after ulcer in a manner and to an extent which is quite impossible in the stomach. The cases of duodenal ulcer which are missed in a clinical series are generally those which cause no symptoms and are never brought to medical notice. But these cases must be far fewer in number than the symptomless gastric ulcers, for it is the general experience that duodenal ulcer has a much greater tendency to cause symptoms than gastric ulcer (Soupault, Madelung). The probabilities are that clinical studies lose fewer duodenal ulcers than postmortem studies. Great care is required in autopsy examination to find the many times insignificant ulcer scars which in roentgen examination show typical deformation of the duodenal bulb, and small superficial mucosal ulcers which cause a characteristic roentgen picture are often impossible to find on postmortem examination.

Thus there seems to be an explanation for the discrepancy between clinical and postmortem results as regards the ratio between gastric and duodenal ulcers. Gastric ulcers are much more common than would appear from clinical studies. On the other hand, it is likely that duodenal ulcers are more common than would appear from postmortem studies.

It is extremely difficult to determine the absolute frequency of ulcer in a population. Obviously, figures from a clinical series

are not representative. The same objection may be made to autopsy series, but the latter are nevertheless more suitable for calculation of the frequency. Table 3 gives a number of figures on the frequency of ulcer. The average frequency observed in autopsy studies is about 8 per cent. Thus at least 8 per cent. of the civilized persons of the earth have at some time suffered from ulcer, two to three men for every woman. It may be assumed that gastric and duodenal ulcers occur about equally often, perhaps with a slight preponderance of gastric ulcer.

As mentioned before, the sex distribution changed after 1920, both in clinical and postmortem material. As regards the clinical material, the most obvious explanation is that the possibilities of clinical diagnosis were limited before 1920, particularly in respect to duodenal ulcer. As duodenal ulcer is more common in men than in women, it follows that before 1920, many more cases of male ulcer were overlooked than of female ulcer (see table 2, Holmgren). The general clinical attitude before 1920 that gastric ulcer was much more common than duodenal ulcer must have had a certain influence on the pathologic examination of the duodenum (see Hart). Hurst and Stewart wrote in their well-known monograph: »It is an historical fact that obvious pathological conditions may escape recognition by the most experienced morbid anatomist until the observer's attention has been specially drawn to them. The discovery by Addison that disease of the suprarenal glands is the cause of certain clinical symptoms led to the careful examination of the suprarenal glands as part of the routine in every autopsy. After Curling drew attention to the association of acute duodenal ulcers with burns in 1842 every pathologist examined the duodenum with special care after death from burns, and it is certain that the occurrence of this complication has very rarely been missed in the last fifty years. On the other hand, in the absence of burns, a lesion of the duodenum was apparently regarded as so unlikely to be present that the duodenum was not as a rule examined with the same thoroughness in every post-mortem as the stomach.» Before the modern diagnostic technic for the duodenal bulb (Åkerlund, 1921) only juxtapyloric ulcers were spoken of (Soupault, Moynihan, Nielsen) and no distinction was made between the gastric and duodenal localization. It is obvious, therefore, that many duodenal ulcers

were overlooked in earlier autopsy studies, with the result that women dominated there as well (see Hart).

It is so difficult to determine the conditions in earlier post-mortem and clinical studies and so difficult to judge the factors of influence that it is useless to compare their results with those of later studies. It is not justifiable, as Alsted and others have done, to conclude from such a comparison that the sex incidence has changed and that the absolute frequency of duodenal ulcer has increased.

The topographic distribution of gastric ulcer as determined roentgenologically is seen from figure 1 and table 4. By far the most common situation for both men and women was in the proxi-

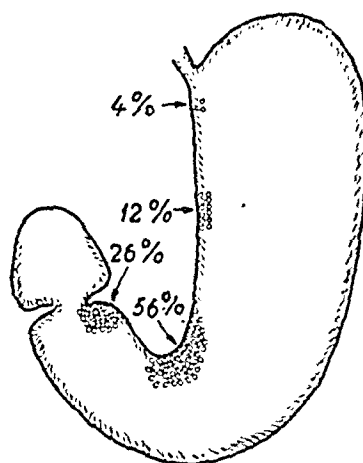


Fig. 1. The Topographic Distribution of the Gastric Ulcers According to the Roentgenologic Observations (Situations other than those shown in the figure occurred in 2 per cent of the cases).

Table 4.

The Situation of the Gastric Ulcers According to Roentgenologic Observation

Sex	Cardia		Middle of lesser curvature		Angulus		End of canalis & pylorus		Other situations	
	No. of cases	%	No. of cases	%	No. of cases	%	No. of cases	%	No. of cases	%
Men	8	3	16	7	126	57	69	31	4	2
Women	6	5	25	20	69	56	20	16	3	3
Both sexes	14	4	41	12	195	56	89	26	7	2

Table 5.

Comparison Between the Distribution of the Situations of Gastric Ulcer (expressed in per cent) in Clinical and Autopsy Series

Situation	Ihre & Müller 346 clinical cases	Heinänen 182 clinical cases	Stewart 210 autopsy cases	Madelung 1246 autopsy cases
Lesser curvature region			82	
corpus	12	35.5		28.1
antrum (angulus region)	56	13.7		33.8
Pyloric canal	26	33.0	12	22.5
Cardia	4	9.3	1	—
Anterior wall.....	—	—	2	8.4
Posterior wall	—	—	3	6.6
Greater curvature.....	—	—	—	0.6
Other situations	2	8.5	—	—

sent series; Heinänen gave no report on the sex incidence, however. The distribution of Madelung's 1246 postmortem cases of gastric ulcer also corresponds fairly well.

The present series is not representative of the population in the city and thus is not suitable for calculation of the total ulcer frequency. The composition of the clientel in any one hospital in a city with many hospitals is greatly influenced by many factors, one of which is the interest taken in some particular disease.

Studies of the age incidence of ulcer have been based either on the patient's age on admission to the hospital (Mattison 1931) or on the patient's age at the onset of the ulcer symptoms (Holler 1924). The objection may be made to the latter alternative that, while it is suitable for cases beginning with an acute hemorrhage, it makes the calculation more or less uncertain in the other ones. So-called ulcer symptoms are only manifestations of motor dysfunction of the stomach and by no means pathognomonic of ulcer. It is well known that functional disorders of the stomach and duodenal bulb in the form of localized spasm and evacuation troubles may also be caused by gastritis without ulcer, morbid changes in organs near the stomach, abuse of nicotine and digestive troubles of mental origin. Despite all this, it seemed better to us to calculate the age incidence from the time of the onset of the ulcer symptoms than to use the age of the patient on admission. The

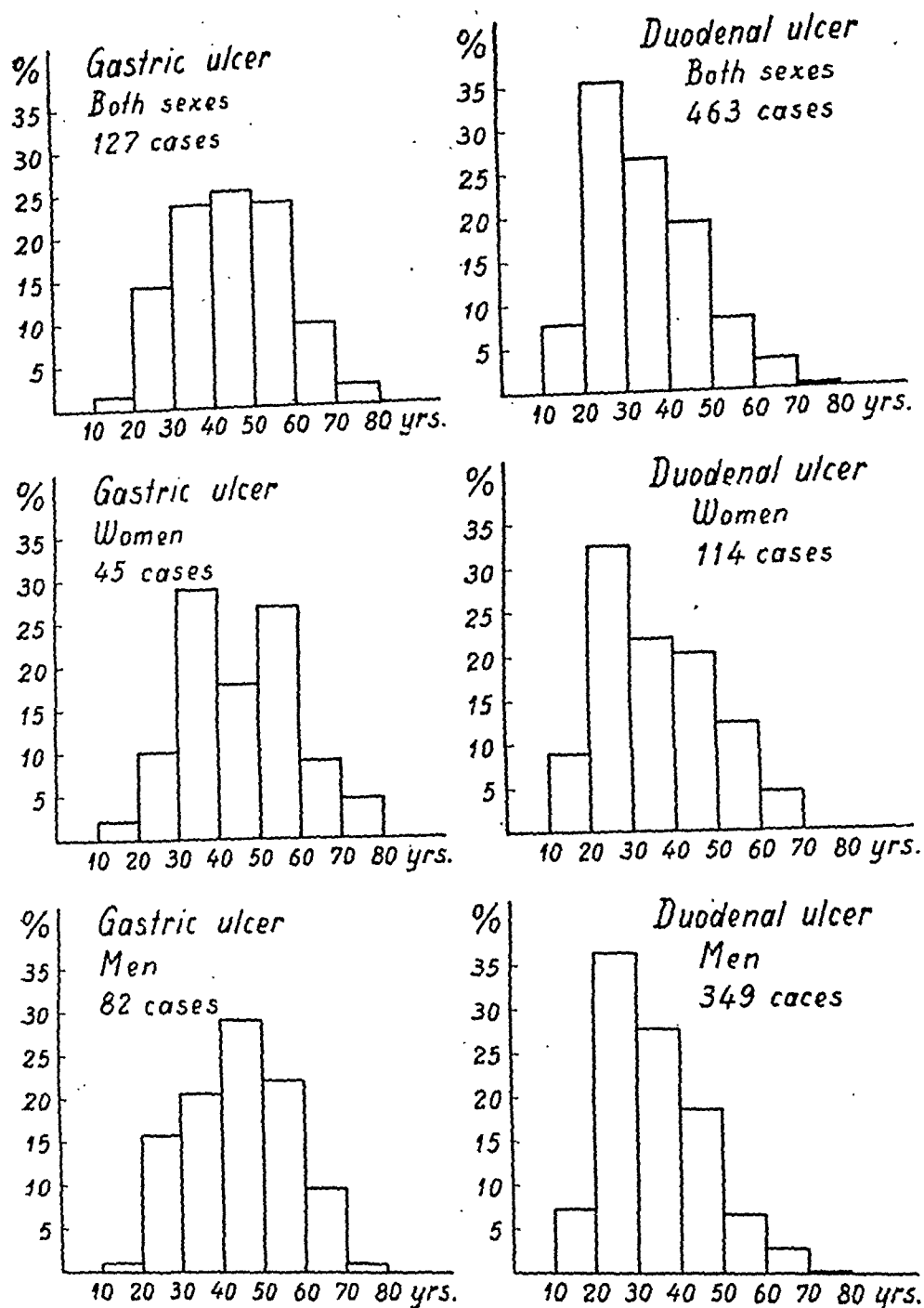


Fig. 2. Graphic Representation of the Age at the Time of the Onset of the First Symptoms of Ulcer

latter alternative does not take into account the tendency of ulcer disease to chronicity, — all the cases are reckoned as ones of acute ulcer, recurring cases as well. When this is done a case may be put in a much older age group than to which it really belongs.

In order to make the calculation as reliable as possible, only «new» cases were included in the study of the age incidence. Thus, to begin with, all patients previously treated for ulcer were excluded. 391 cases (34.1 per cent) were recurring, i.e., had earlier received treatment at the same or another hospital for ulcer (gastric ulcer in 95 cases and duodenal ulcer in 296). In addition the 48 cases of simultaneous gastric and duodenal ulcer were left out. From the remaining 802 «new» cases, we also had to exclude the ones where there was no exact information on the time of the onset of symptoms. Finally the cases were ruled out where the patient also suffered from another disease which could cause dyspeptic troubles reminiscent of ulcer, for example, disease of the gallbladder. There then remained 590 cases from which to calculate the age distribution.

Figure 2 gives a graphic representation of the age at the development of the first signs of ulcer. The frequency of gastric ulcer is greatest between the ages of 30 to 60 during which years it is practically the same. There is no certain difference between the sexes. The frequency of duodenal ulcer is greatest between the years of 20 to 50, with an absolute maximum for both sexes in the years

Table 6.

The Mean Age in «New Cases» at Time of First Symptom of Ulcer and the Average Duration of Symptoms Before Admission

	Gastric Ulcer				Duodenal Ulcer				Men		Women	
	Men	Women	Diff. (D) $\frac{\sigma}{\Sigma D}$ and $\frac{\sigma}{\Sigma D}$	D: ΣD	Men	Women	Diff. (D) $\frac{\sigma}{\Sigma D}$ and $\frac{\sigma}{\Sigma D}$	D: ΣD	Diff. (D) gastric - duod. ulcer and ΣD	D: ΣD	Diff. (D) gastric - duod. ulcer and ΣD	D: ΣD
Mean age at time of first ulcer symptom	41.4 \pm 1.05	42.8 \pm 1.60	1.4 \pm 1.92	0.73	32.7 \pm 0.44	33.1 \pm 0.90	0.4 \pm 1.05	0.38	8.7 \pm 1.12	7.77	9.7 \pm 1.55	6.26
Duration of symptoms before admission	1.7 \pm 0.58	6.1 \pm 0.95	1.4 \pm 1.12	1.25	4.7 \pm 0.29	6.0 \pm 0.57	1.3 \pm 0.64	2.03	0		0.1	

duodenal ulcers) and by interference with the motor function of the stomach. Theoretically, the length of time elapsing between the development of acute duodenal ulcer and the onset of ulcer symptoms in the form of hunger pain, etc., should be shorter than in the case of acute gastric ulcer. However, the figures in table 6, which give the length of the disease history before the first treatment, have little to do with the length of time between the development of the acute lesion and the onset of the ulcer symptoms. They show only how long a time the patient had had his troubles before admission. This time averaged 4.7 years for men and 6.0 years for women. There is no statistically significant difference between the two. Ryle found the average time between the first symptom and the establishment of the diagnosis to equal 7 years in 121 cases. Frölich found an average time of 4 years and 2 months in 234 cases and Eusterman gave a length of 9 $\frac{1}{2}$ years.

Table 7 gives a more detailed survey of the age of the symptoms at the time of the first admission in the reduced series used for the graphic representation in figure 2 and the statistical calculation in table 6. In 24.9 per cent of the cases the symptoms were of less than one year's duration and in 51.7 per cent of three or more years' duration. The present series has not been studied in regard to the therapeutic results and the frequency of recurrence. The duration of the symptoms is of interest, however, for it allows certain conclusions regarding the prognosis.

Nielsen (1919) showed in an investigation of 238 cases that the longer the symptoms had lasted before the commencement

Table 7.

The Duration of Symptoms Before Admission in 590 Cases

No. of years	Gastric ulcer		Duodenal ulcer		Total		
	Men	Women	Men	Women	No.	%	
<1	32	9	85	21	147	24.9	} 24.9 % < 1 yr.
1—3	15	8	88	27	138	23.4	
3—5	4	6	54	21	85	14.4	} 51.7 % > 3 yrs.
5—10	14	11	56	16	97	16.4	
10—20	5	14	60	22	101	17.1	
>20	4	2	11	5	22	3.7	} 37.3 % > 5 yrs.

of treatment, the worse were the results. The best results (about 60 per cent permanent cures) were observed when the symptoms were of less than one year's duration. After one year the results grew worse and worse, showing only a small per cent of permanent cures when the symptoms had been present for over twenty years. A large number of authors (Kalk; Mattison; Frölich; Jervell; Heinänen and others) have since observed the same condition. The statistical data regarding the end results vary, partly because the cases have been followed for different lengths of time and partly because of different interpretations of the term «cured cases». Thus Nielsen gives the figure 43.4 per cent, Mattison 35 per cent, Frölich 12 per cent. and Heinänen 32.3 per cent.

Table 8.

The Frequency of Manifest Hemorrhage in the Cases of Gastric, Duodenal and Gastric Plus Duodenal Ulcer

	Men		Women		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Gastric ulcer	52	33.1	28	28.0	80	31.1
Duodenal ulcer	132	20.2	42	18.0	174	19.6
Gastric plus duodenal ulcer ..	11	29.0	2	20.0	13	27.0
Total)	195	23.0	72	20.9	267	22.4

Table 8 shows the frequency of manifest hemorrhage in gastric and duodenal ulcer in men and women in the entire series. The cases were included in those of manifest bleeding which entered the hospital immediately after acute melena or hematemesis or which exhibited these conditions during the hospital stay. In the great majority of instances the bleeding was present on the admission to the hospital. As table 8 shows, manifest hemorrhage was observed in 267 cases (22.4 per cent) of the entire series. There was no statistically significant difference between men and women in this respect. Gastric and duodenal ulcers, however, showed a significant difference (11.5 ± 3.18 per cent) in their bleeding tendency.

Table 9 contains a collection of recent reports regarding the bleeding frequency and mortality. As seen there the frequency varies between 13.3 and 55.5 per cent. Mattison's series from

Table 9.

The Frequency of Hemorrhage and Mortality Found in a Number of Recent Ulcer Studies

Authors	No. of cases	Hemorrhage rate in per cent	Mortality	
			Hemorrhage cases	Entire series
Mattison, Sweden 1931 (1910—1917)	1631	45.1	6.9	1.4
Mossberg, Sweden 1933	1032	35.0	9.0	2.7
Emery & Monroe, U S A 1935 .	1435	26.7	5.2	1.3
Umber, Germany 1935	1852	23.4	9.5	2.2
Goldman, U.S.A. 1936	890	39.0	11.1	5.5
Kalk, Germany 1936	495	39.8	3.1	—
Hurst & Ryle, England 1937 .	1183	13.3	3.1	—
Heinänen, Finland 1938	364	36.5	0.6	1.3
Blackford & Cole, U.S.A. 1939.	1076	19.0	3.4	—
Graham, Alexander & Kerr, England 1939	434	55.5	9.5	5.0
Ihre & Müller, Sweden 1943 .	1193	22.4	3.7	0.8

Sweden shows a fairly high hemorrhage rate, undoubtedly because it originates from the years 1910 to 1917, although his report was not published until 1931. At that time, the diagnosis of ulcer was mainly based on the occurrence of gross hemorrhage. Mossberg's Swedish series shows better agreement with the values found in the present study. Several authors (Mossberg; Umber; Kalk; Heinänen) found, like us, that gastric ulcer bleeds more often than duodenal ulcer, while others (Graham, Alexander and Kerr; Hurst and Ryle) observed the contrary or no difference. Heinänen (Finland) found in a series of 205 cases of gastric ulcer and 172 of duodenal ulcer that hemorrhage was more common in gastric than in duodenal ulcer. Calculation shows that the difference he observed (17.8 ± 5.2 per cent) was statistically significant. Nevertheless, definite conclusions can hardly be drawn from his 172 cases of hemorrhage as to the rate thereof, for they include 39 of recurrent bleeding. Kalk's German series of 253 cases of gastric and 242 of duodenal ulcer showed much more hemorrhage in cases of gastric ulcer; calculation reveals a difference of 42.8 ± 3.9 per cent. We did not observe any difference between the bleeding

Table 10.

The Length of Time Elapsing Between the First Symptoms of Ulcer and the First Manifest Hemorrhage

No. of years	Gastric ulcer		Duodenal ulcer		Total	
	Men	Women	Men	Women	No.	%
< ½	15	5	28	6	54	38.0
½—3	7	3	16	3	29	20.4
3—5	1	0	9	3	13	9.2
5—10	1	2	11	1	15	10.6
10—20	5	2	13	6	26	18.3
> 20	1	2	2	0	5	3.5

tendency of men and women. Heinänen, on the other hand, found that women had the greater tendency, the difference (27.7 ± 8.6 per cent) being statistically significant.

In consideration of the clinical experience that ulcer disease relatively often begins with hemorrhage, the lengths of time between the first signs of ulcer and the first manifest hemorrhage are collected in table 10. Only cases not previously treated for ulcer, amounting to 142, were included in this series. It is seen there that in 38 per cent other ulcer symptoms preceded the hemorrhage by less than six months. The average duration of these symptoms in cases of gastric ulcer was 4.5 ± 0.94 years and in cases of duodenal ulcer 4.7 ± 0.52 years. There is thus no difference between the two kinds of ulcer in this respect (0.2 ± 1.07 years). These figures correspond well with those given in table 6 for the duration of symptoms prior to treatment.

Table 11 shows the average age at the first manifest hemorrhage. The values for gastric ulcer lie slightly higher than the ones for duodenal ulcer in the case of both men and women but the difference is not statistically significant as in the case of the average age at the time of the first ulcer symptoms (table 6, p. 12). Men and women vary as regards the mean age at the first manifest hemorrhage in cases of gastric ulcer, women tending to bleed at an older age than men. While the difference is not significant (8.7 ± 3.02), it can nevertheless be traced, and the reason is probably that

Table 11.

The Mean Age at the Time of the First Manifest Hemorrhage

	Gastric Ulcer				Duodenal Ulcer				Men		Women	
	Men	Women	Diff. (U) ♀ — ♂ and ΣD	D: ΣD	Men	Women	Diff. (U) ♀ — ♂ and ΣD	D: ΣD	Diff. (U) gastric — duod. ulcer and ΣD	D: ΣD	Diff. (U) gastric — duod. ulcer and ΣD	D: ΣD
Age at time of first manifest hemorrhage	48.3	57.6	8.7	2.9	431	48.3	5.2	1.6	5.2	2.4	8.7	2.5
	±	±	±		±	±	±		±		±	
	1.64	2.53	3.02		1.34	2.90	3.19		2 14		3 85	

women more often have gastric ulcer than men and that gastric ulcer has a greater bleeding tendency than duodenal ulcer.

Eleven patients died during treatment, 4 at St. Erik's Hospital and 7 at Maria Hospital. One of them, however, died from cancer of the prostate with generalized metastases, and no gross hemorrhage was ever observed in his case although autopsy revealed duodenal ulcer and he suffered from secondary anemia. This case should be excluded in the calculation of the total mortality. Eight of the remaining 10 died from exsanguination and autopsy revealed lesions with ruptured vessels. In the two other cases the hemorrhage was complicated by marked cardio-arteriosclerotic lesions. The patients were 79 and 82 years old and autopsy did not reveal rupture of the blood vessels. During the time covered by the investigation, no case was operated upon during or immediately after a hemorrhage. The mortality should thus be calculated from the 10 patients who died during treatment, giving a death rate for the entire series of 0.8 per cent and for cases of gross hemorrhage of 3.7 per cent.

All the 10 patients were over 40 years of age and 6 of them over 60. The significance of age to the prognosis of hemorrhage is generally recognized. Hesser found in a study of 590 cases of hemorrhage from the years 1929 to 1938 that the mortality increased with age, amounting to 10 per cent at 65 years of age. In a number

of earlier Scandinavian studies (Nielsen, Krohn, Mossberg) the borderline between a favorable and an unfavorable prognosis was set at 40 years of age. Hesser pointed out, however, that the borderline since then had shifted much farther forward into the older ages, due to improved treatment, particularly to the use of blood transfusion.

Table 9 also shows the recent reports on both the total mortality of the respective series and of the mortality rate in cases of gross hemorrhage. The values found in the present series agree well with those found in large series in other countries. In cases of higher percentages, the question arises whether they were not due to blood transfusion being used too seldom. There are also several reports from Scandinavian countries during the years 1930 to 1940 on the mortality from hemorrhage (Römcke; Hesser; Franzén; Meulengracht). They all, with the exception of Meulengracht, found a mortality of about 3 per cent. Meulengracht observed a death rate of 1.5 per cent in 220 cases.

It is not within the scope of this article to discuss treatment and results of treatment. It may be mentioned, however, that the patients were treated largely the same in the fourth medical service of St. Erik's Hospital and the medical department of the Maria Hospital during the time covered by the investigation. However, the regimen was made slightly more liberal during the course of the years. Thus from 1937 to 1940 the majority of patients were put immediately, or at the latest on the third day, on a mixed diet mostly of purée consistency, the principle being small and frequent meals. Blood transfusion was generally carried out if the hemoglobin value sank below 50 per cent and in a great number of cases even before, in order to stop the hemorrhage and to relieve the anemia more quickly. Particularly in the case of older persons where there was a danger of arteriosclerotic circulatory disorders, blood transfusion was considered indicated when the hemoglobin value fell to 60 per cent. Several transfusions were given in some cases. Between 400 and 500 cc. were transferred each time. As a rule no ill effects were observed after this amount, even after repeated transfusions. In a few instances, however, the hemorrhage recurred 12 to 24 hours after the transfusion, and daily transfusions of 200 to 250 cc. proved to be life-saving in their case.

Table 12.

The Distribution of Occupations in the Male Cases

Occupation	Male ulcer cases		Control series		Difference in per cent
	No.	%	No.	%	
Taxi and truck drivers.	43	4.88	381	3.28	1.6 ± 0.74
Travelling salesmen ...	40	4.54	205	1.76	2.8 ± 0.71
Tram-car and railway employees	48	5.44	220	1.89	3.6 ± 0.77
Sailors	36	4.08	237	2.04	2.0 ± 0.68
Factory workers, laborers and farmers ..	344	39.00	4880	41.99	3.0 ± 1.70
Craftsmen	56	6.36	600	5.17	—
Officials and clerks	96	10.89	1229	10.58	—
Shop workers	29	3.29	423	3.64	—
Postmen	9	(1.01)	44	0.38	—
Printers	24	2.72	197	1.70	—
Night watchmen	5	(0.57)	21	0.18	—
Policemen	9	(1.01)	119	1.02	—
Shoemakers	4	(0.45)	86	0.74	—
Intellectuals	51	5.78	1094	9.41	(3.6 ± 0.83)
Miscellaneous	88	9.98	1885	16.22	
Total	882	100.0	11621	100.0	

In order to try to find a factor which might be significant to the development of ulcer, the present series was also studied in respect to the occupations of the patients. The male cases were grouped according to the type of work. These cases, as seen from table 12, number 882 from the years 1930 to 1940. To learn whether any one type of workers more often suffer from ulcer, it is necessary, however, to have a series of non-ulcerous patients from the same hospital and period of time for comparison. All the male patients treated from 1935 to 1940 at the fourth medical service of St. Erik's Hospital and from 1930 to 1940 at the Maria Hospital who did not suffer from ulcer are collected in the group called »control series». Calculation of the difference in per cent shows that travelling salesman, tram-car and railway employees and sailors more often suffer from ulcer than other groups of workers, the difference being statistically significant.

The significance of an irregular life, irregular meals and shift work to gastro-intestinal disorders has often been pointed out (Duesberg; Katsch; Emery and Monroe; Smith; Weidinger). It seems reasonable that irregularity in the daily routine would cause a disturbance in the daily rhythm, which is established as regards the liver function (Forsgren) but which in all probability is characteristic of other organs as well. For this reason, it is especially interesting that travelling salesmen, tram-car and railway employees and sailors show a greater frequency of ulcer than men in other occupations, for they have a much more irregular daily routine (shift work, no midday meal, etc.) than any other category with the possible exception of taxi and truck drivers and some factory employees.

During recent years the nervous etiology of ulcers has been greatly stressed. More cases of ulcer have been found in the city than in the country (Alsted), thought to be due to the more nervous, strained life in the city. Active, highly-strung persons with exaggerated reactions to outer stimuli are particularly prone to ulcers (Davies and Wilson Macbeth). The fact that experimental ulcers may be produced in animals by stimulation of the brain stem and hypothalamus (Cushing; Beattie; Sheehan) is of special interest in this connection. It has been said that physicians, business leaders and head office-workers are most susceptible to ulcer (Alsted). But no support for this opinion is seen in table 12. The »intellectual» group, which includes physicians, lawyers, teachers, engineers, clergymen, etc., thus preferably those with university education, has an unusually low frequency of ulcers, lower than in any other group, as seen from the control series. The »intellectual» were more often hospitalized for other diseases than for ulcer; the difference is statistically significant.

Summary.

The series is comprised of 1193 cases, 257 of gastric ulcer, 888 of duodenal ulcer and 48 of gastric and duodenal ulcer. The ratio of men to women was 2.5 to 1, which agrees with other figures from recent years. The ratio of gastric to duodenal ulcer was 1 to 3.5, showing that there was a greater proportion of duodenal

ulcers than usually found. Roentgenologically demonstrable duodenal ulcer was more common in men than in women in the present series. Gastric ulcer was relatively more common in women.

An analysis of earlier clinical and postmortem series shows that gastric ulcers are more common in relation to duodenal ulcers than appears from clinical series. On the other hand, it is probable that duodenal ulcers are more common in relation to gastric ulcers than appears from postmortem investigations. Ulcer is found on an average in 8 per cent of autopsied cases. Thus at least 8 per cent of all civilized persons have at some time suffered from ulcer, and two to three men for every woman. It may be assumed that gastric and duodenal ulcers are about equally common.

It is so difficult to determine the conditions prevailing in earlier clinical and postmortem studies and to judge the factors of influence, that it is useless to compare their results with those of more recent date. It is not justifiable, on the ground of such a comparison to conclude that the sex incidence has changed or that duodenal ulcers have increased in absolute number.

The gastric ulcers were situated by far the most often in the proximity of the incisura angularis (56 per cent) and next often in the terminal part of the pyloric canal (26 per cent). Ulcers high up on the corpus of the stomach were more common in women than in men, and ones in the terminal part of the pyloric canal more common in men than in women, both differences being statistically significant. A sex difference was observed in the present series in that gastric ulcers in women showed a tendency to lie beside and above the angulus while in men they tended to lie beside and below the angulus. The last-mentioned observation is probably connected with the greater tendency of men to duodenal localization of ulcer.

In agreement with other recent research, the present study shows a maximum frequency of gastric ulcer in both men and women in the years 30 to 60. Duodenal ulcers showed the greatest frequency in the years 20 to 50, with an absolute maximum for both sexes in the ages 20 to 30. Men got duodenal ulcer 8.7 ± 1.12 years and women 9.7 ± 1.55 years earlier than gastric ulcer, the mean age for duodenal ulcer being 33 years for both sexes.

No difference was observed between gastric and duodenal ulcer in regard to the duration of symptoms prior to the first treatment in «new» cases. The average length of the history was 4.7 years for men and 6.0 years for women, which figures agree fairly well with other reports in the literature. In 24.9 per cent of the cases the symptoms had been present for less than a year and in 51.7 per cent for three years or more.

Manifest hemorrhage occurred in 22.4 per cent (267 cases) of the entire series which about corresponds to the average rate reported in other studies. No statistical difference was observed between the two sexes as regards the frequency of hemorrhage. Gastric ulcers, on the other hand, bled more often than duodenal ulcers; the difference was statistically significant. The reports in the literature differ considerably on this point, even those of recent date. Thirty-eight per cent of 142 cases of hemorrhage had a history shorter than six months.

The death rate for the whole series was 0.8 per cent. The rate in cases of manifest hemorrhage was 3.7 per cent, which tallies well with reports of recent years. No case was given surgical treatment while the bleeding was going on. As several other authors have observed, arteriosclerosis was found to be an important factor affecting the mortality of hemorrhage.

An analysis of the occupations of the men shows that travelling salesmen, tram-car and railway employees and sailors were more often treated for ulcer than for other diseases. The difference was statistically significant. An irregular daily routine due to working in shifts and irregular meals are characteristic of these occupations and therefore seem to be an important factor in the etiology of ulcer.

This series does not bear out the assumption that «intellectual» workers are more disposed than others to ulcer. On the contrary, there was a statistically significant difference showing that «intellectuals» were more often treated for other diseases than for ulcer.

medicinsk og kirurgisk behandling af ulcus ventriculi s. duodeni». Odense 1919. — Robertson, H. E. & Hargis, E. H.: Med. Clin. N. Amer. 1925, 8: 1065. — Rokitansky, C.: Österreich. Jahrbücher 1839, 19: 184. — Ryle, J. H.: Lancet 1932, 1: 327. — Römcke, O. Nord. Med. Tidskr. 1938, 15: 505. — Scheel, V.: Nord. Tidskr. f. Terapi, 1911—12, 10: 97. — Shackman, R. & Kemp, F. U.: Brit. J. Surg. 1939, 27: 316. — Sheehan, D. J.: Physiol. 1934, 81: 218. — Smith, D.: Brit. Med. J.: 1928, 2: 293. — Soupault, M.: Bull. général de Therapie 1901, 142: 731. — Stepp, W.: «Lehrbuch der Inneren Medizin». Berlin 1939. — Stewart, M. J. see Hurst & Stewart: «Gastric and Duodenal Ulcer». — Sturtevant, M. & Shapiro, L. L.: Arch. Int. Med. 1926, 38: 41. — Trier, F.: quoted from Alsted. — Umber: Deutsch. med. Wochschr. 1935, 32: 1268. — Warneke, K.: Arch. Verdauungskr. 1935, 57: 156. — Wiebel, U. & Kunstreich, W.: Münch. med. Wochschr. 1940, 87: 94. — Weidinger, A. Münch. med. Wochschr. 1940, 87: 882. — Åkerlund. Å.: Acta Radiol. Suppl. 1. Stockholm 1921.

From the Medical Ward of Aalborg Amtssygehus (Denmark).
(Chief Physician E. Schiødt, M. D.)

Three cases of Simmonds' syndrome with special reference to pathogenesis and treatment with gonadotropic hormone.

By

TORBEN JERSILD and KURT IVERSEN.

(Submitted for publication March 26, 1943).

Simmonds' disease has first been described in 1914 by the German pathologist Simmonds who by a section found a pronounced »splachnomicria» and atrophy of all endocrine glands, which he believed were caused by a coincident atrophy of the anterior lobe of the pituitary.

Since then a further series of cases of Simmonds' cachexia has been described, where special attention was paid to the extreme emaciation in the cases. This was due to the fact that the cases were diagnosed at a very late stage of the disease — often not until the section. As the disease was better recognized and more often diagnosed, it proved that in most of the cases the question was of a disease with a cronical course, the cachexia not setting in until the final stage. This has been particularly emphasized by Lichtvitz (14), Silver (23), and later, in this country, by Mogensen (17) who therefore proposes the designation Simmonds' syndrome instead of Simmonds' cachexia.

The picture of the disease comprises the following symptoms: pronounced tiredness, aged appearance with thin, fine, wrinkled skin, lack of pubic and axillary hair and in most cases thinning of

the supercilia; the hair on the head often fine and thin, amenorrhea, loss of libido and potency, atrophy of the genital organs; furthermore, sometimes emaciation and, only in the final stage, cachexia. Slow pulse, low blood pressure, anemia (sometimes hyperchrome), lowered basal metabolism, practically flat blood-sugar curve after glucose tolerance test.

As regards the details concerning the symptomatology by Simmonds' syndrome, reference is made to the two great monographies by Silver (1933) (23) and Mogensen (1940) (17).

In this country the disease is generally regarded as a seldom one, which also appears from the scarce Danish literature [Mogensen (16), Warburg (29), Bom (4)]; of these the latter's two cases cannot even be considered certain (according to Mogensen, Nord. Med. 9: 966: 1941).

In the following a report will be given of three cases of Simmonds' syndrome. In all three patients the disease appeared after a heavy post-bleeding in connection with the last delivery. In none of the patients signs of tumor hypophyseos have been shown. In one of the cases the diagnosis has been verified by autopsy.

Case 1.

Woman, 66 years, old-age-pensioner (journal no 2129/41). Day of admission: December 11th, 1941, suffering from bronchitis, pulmonary tuberculosis? — anemia perniciosa? Died December 18th, 1941. *Diagnosis:* Simmonds' syndrome.

Earlier practically healthy. The menarche set in, when she was about 14 years, menstruation was always regular, 4—5 days/4 weeks. Has had 8 deliveries and 1 abortion. *In connection with the last delivery 23 years ago the patient had a very violent post-bleeding, and since then menstruation has ceased.*

From that time the patient began feeling very tired and became gradually emaciated. Especially during the time immediately before admission the patient has lost much in weight, but is unable to give particulars hereof. Her appetite has become bad. In the last two years she has had non-characteristic, dyspeptic symptoms with rumbling etc. in the abdomen, flatulency, eructation, and in periods nausea and vomiting. Stool excretion every second day, of natural shape and consistency. Bedridden the last 8 weeks on account of excessive tiredness; in the same period moderate cough, temperature normal.

Treated with Hepsol at home by her physician.

The patient's only complaint on admission is that she feels extremely tired and bad.



Fig. 1. Patient No. 1.

Objective examination on admission.

Makes an extremely weak impression, is sluggish, practically apathetic. Looks considerably older than her age. Very emaciated, cachectic. Skin yellowish, thin, atrophic, wrinkled. The head-hair, which is black, is thin and fine, in peculiar contrast to her aged appearance. Almost complete lack of the supercilia, no axillary and pubic hair. (See figure 1).

Eyes and pupils: natural.

Tongue: smooth, atrophic.

Teeth: miserable, very c rious, with pyorrhea alveolaris.

The rest of the objective examination offers nothing of note.

Special Examinations.

Height 149.5 cm. Weight 42.3 kg.

Temperature between 36.3° C. and 37.1° C.

Pulse between 52 and 72.

Blood pressure: 100/60, 110/60, 95/65, 90/50.

Hb. 38 per cent. red blood corpuscles 1.79 million, Index col. 1.04, white blood corpuscles 4200. Differential count: neutrophile 45 %, eosinophile 6 %, lymphocytes 47 %, monocytes 2 %. Reticulocytes 0.2 %. The red blood corpuscles show distinct aniso- and poikilocytosis with megalocytes and polychromasia.

S. R.: 140 mm. W. R.: —.

Urine microscopy: nothing abnormal.

Urine: — alb., — sugar, — blood, — pus.

Sputum: — tb.

Glucose tolerance test with 42.3 grams of glucose perorally showed practically flat tolerance curve (fasting blood sugar 110 mg %, highest increase 1 hour later to 150 mg %, after 2 ½ hours 110 mg %).

Hormone analyse (Lovens kemiske Fabrik).

< 30 R. U. gonadotropic hormone per 24 hours' urine

< 20 M. U. oestrin.

On account of the patient's strongly exhausted condition it was omitted to test the metabolic rate and to give test meal.

The patient's condition quickly aggravated, and she died a week after admission.

Section.

Pulmones: In the left apex is found a mandarin-sized infiltration with infiltrated strings against the hilus, where there are several hard, antracotic glands. In several places — especially in the back part — there are considerable thickenings of the pleura and smaller atelectatic parts.

Cor: Nothing of note.

Ventricle and intestine: Nothing of note.

Spleen, kidneys and liver: These are strikingly small, but besides of natural appearance, colour and consistency.

Genitalia interna femin.: Very small and atrophic. Length of the uterus only 4 cm. Ovaries small and firm, dimension $1 \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{4}$ cm.

Suprarenal glands: Very hard, small and atrophic. No foci can be demonstrated.

Pancreas: Small and rather firm.

Thyroid gland: Small, firm, without adenomes.

Cerebrum: Appears macroscopically to be natural. Dura not adherent.

Pituitary gland: Strikingly small.

Extract of Histological Examination.¹

(By Prosector B. Wimtrup, M. D.)

The Pituitary Gland.

The pituitary gland is received in situ, the whole sella turcica being taken out. The pituitary gland is very small. It is re-fixed in Zenker's fluid.

¹ A more detailed description of the histological finding will be published in the Nord. Med. (T. Jersild: Two cases of Simmonds' syndrome verified by autopsy.)

Histologically it proves that the pars nervosa is relatively well-preserved, whereas the rest of the pituitary gland has undergone very prominent changes, above all a general wasting, the pars nervosa constituting a twice as big mass as the rest of the pituitary gland. It is not possible to distinguish between any pars anterior and pars intermedia. The tissue presents a network of vessels with thin walls and fibrillary connective tissue, and these nets contain cells, of which the greater part has loosened itself. The cells are of different size; most of them have a size like that of lymphocytes or a little bigger. They have roundish compact nuclei and hardly any cytoplasm. Some cells are very big, polygonal, with basophile cytoplasm of reticular structure. The nuclei are here big with loose nets of chromatin, and the cells in question lie in groups of 6—10; they are, however, on the whole, scarce. Finally, there are cells of medium size, and some of these are eosinophile. On the whole, eosinophile cells are apparently better preserved than basophile cells, but by far the most cells are indifferent and small.

Conclusion of the Histological Examinations.

Violent atrophy of the anterior and intermediate lobe of the hypophysis. Very considerable lymphocyte infiltration all over the thyroid gland. Atrophy of the suprarenal gland, possibly some fibrosis in the islets of Langerhans.

Localized encephalitis, bronchitis and broncho-pneumonia chronica et acuta.

Epicrisis. Woman, 66 years. In connection with her last delivery 23 years ago the patient got a severe post-bleeding and thereafter menostasis. Since then her weight has diminished slowly resulting in cachexia, excessive weakness, loss of pubic and axillary hair. On admission the patient was cachectic, and the examination showed: low temperature, pulse and blood pressure; strongly marked anemia (practically pernicious), flat blood sugar tolerance curve.

The section showed violent atrophy of the anterior and the intermediate lobe of the pituitary. Furthermore, splanchnomicria and especially atrophy of the genitalia int.

Case 2.

Woman, 52 years old, married to workman. (Journal no. 1830/41).

Stays in the hospital: April 25th—June 25th, 1941, and November 5th—November 10th, 1941, suffering from polyarthroitis deformans — observation for myxedema.

Diagnosis: Simmonds' syndrome. Adenitis tuberculosa.

Case history: 2 sisters died of pulmonary tuberculosis. As a child she has had diphtheria and scarlatina. At the age of 19 she had lupus erythe-

matosus. States having had a longer period with cough and spu'tum at the age of 24. Her physician believed it was pulmonary tuberculosis, but she did not undergo any examination in this respect.

10 years ago she got palpable glands at the left side of the neck that disappeared after x-ray treatment. Again glandular tumor on the neck during the last 6 months. During the last 12 months pain in both knees and hip-joints.

Menstruation from the age of 12, always regular, 4—5 days/4 weeks. 7 deliveries and 2 abortions. *In connection with the last delivery at the age of 34 years the patient had a violent post-bleeding of 4 days' duration*, during which she collapsed. Since then amenorrhea and loss of libido. At the same time the patient lost the axillary and pubic hair, and the hair of the scalp became scant. Furthermore, the patient began feeling tired and weak and suffered very much from headache.

The tiredness has increased regularly, and during the last 6 months the patient has therefore had to keep her bed a great deal of the time. Her appetite has in the same period been bad, and she has lost 2 kg in weight.

The headache, which is of non-characteristic type, has equally increased regularly, so that, of late, she has had to take some powders for the headache.

Objective Examination on Admission.

State of nutrition: above the average. Looks older than her age. Is extremely pale with a tired and very apathetic appearance. Most of the time she lies with half-closed eyes, answers only reluctantly and slowly. The voice not coarse. Besides, she appears to be psychically completely natural.

The skin yellowish, thin, wrinkled, atrophic, not myxedematous, pigmentation in the form of stains.

The supercilia extremely scant. No axillary hair and few pubic hair. (See figure 2).

At the left side of the neck there are hazelnut-sized, sore, non-adherent glands without fluctuation.

The tongue smooth and atrophic.

Lack of teeth, uses complete prosthesis.

Gynecological Examination.

The mucous membrane of the vagina is smooth and atrophic. The portio quite atrophic, in level with the mucous membrane of the vagina. On sounding of the uterine cavity this is found to be $3\frac{3}{4}$ cm, and very well corresponding to this the uterus is on exploration found to be hardly walnut-sized.

Special Examinations.

Height: 153.5 cm. Weight: 64.7 kg.

Temperature: normal.



Fig. 2 a. Patient No. 2.

Pulse: somewhat slow, 60—65.

Blood pressure: about 140/100.

Hb. 84 per cent., red blood corpuscles 4.65 millions, index col. 0.90, white blood corpuscles 4.400. Differential count: neutrophile 45 %, eosinophile 4 %, lymphocytes 46 %, monocytes 5 %. The red blood picture showed some anisocytosis.

Serum-Chlorides: 324 mg %.

Serum-Kalium: 24 mg %.

Serum-Natrium: 295 mg %.

S. R.: 8 mm/lh. W. R.: —.

Urine: — pathologic constituents.

Ewald's test meal: quantity 27 cm³ plus 16 cm³, well chymified, Congo 15 — Phenolphthalein 61.

Metabolic rate: 90 % — 89 % — 87 %.

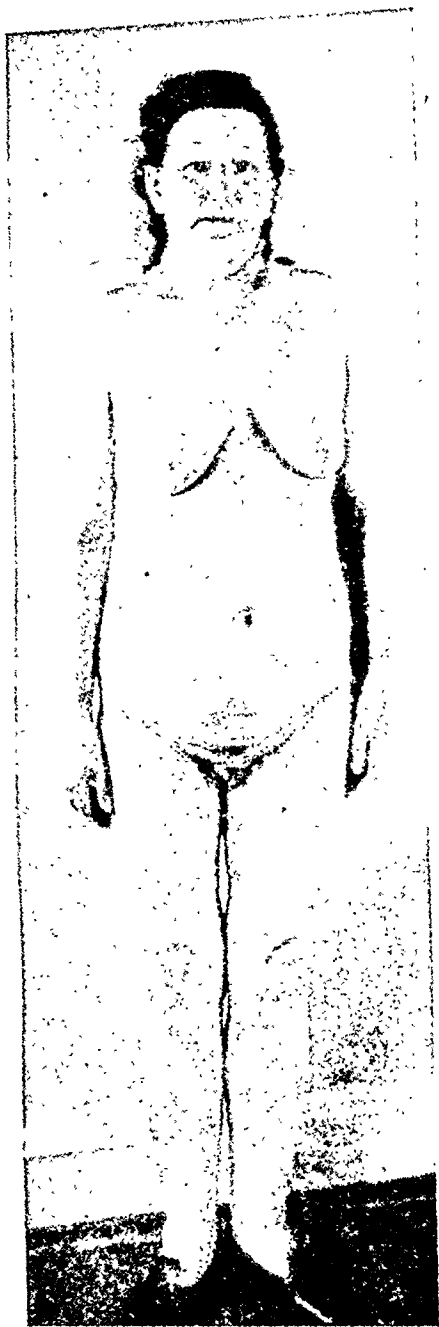


Fig. 2 b. Patient No. 2.

Glucose tolerance test with 70 g glucose: fasting blood sugar 75 mg %.
Highest increase 130 mg % 30 minutes later, after 2 ½ hours 80 mg %.

Electrocardiogram: nothing abnormal.

Roentgenogram of the thorax: nothing abnormal.

Culture after gastric lavage showed no tubercle bacilli.

Roentgenogram of the skull: nothing abnormal with certainty.

Roentgenogram of knee- and hip-joint: nothing abnormal.

Examination of the Eyes: (Dr. Nordsted).

Visus o. u. 6/6 Emmetropia.

Movements of the eyes, reaction of the pupils, convergency: natural.

Ophthalmoscopy: normal.

Field of vision: natural.

Histological Examination of a Neck Gland: The gland tissue is almost completely displaced by a granulation tissue with expanded hyalinisation and scattered necroses together with fresher changes with epitheloid cells and round cells and scattered — generally rather big — Langhans' gigant cells.

Histological Diagnosis: tuberculosis. (signed) Th. Eiken.

Hormone analysis (Løvens kemiske Fabrik) 5th, 6th and 7th November 1941.

< 30 Rat Units gonadotropin per 24 hours

< 20 Mouse Units oestrin » » »

0 Capon Units testis hormone » » »

48900

Course and Treatment.

From May 10th, 1941, to June 20th, 1941, the patient was treated with gonadotropic hormone [Physex (Leo)]¹ 500 I. U. for the first 3 weeks daily, for the last 3 weeks every second day.

During the treatment some improvement of the patient's general condition was traced; she became a little more lively and felt less tired, and besides the falling of the hair that had lasted ever since the commencement of the disease stopped. Apart from the slight improvement, no effect of the Physex treatment was observed. Thus no growth of pubic and axillary hair was observed, libido was unchanged; metabolism, blood sugar tolerance curve, pulse and temperature were not influenced. The patient lost 3.2 kg during the treatment.

Since discharge the patient has been controlled regularly and has for about 4 months got Physex, 1500 I. U., twice weekly, and 2 tablets of Sexadien (a synthetic cestragen preparation) three times daily — likewise without distinct effect. As opposed to the first period of treatment, the tiredness was this time not influenced; thus the patient slept 14 hours out of 24 hours, and, upon the whole, she stated being worse, having more headache, nausea and now and then vomiting.

By an admission for control purposes November 5th—November 10th, 1941 no alteration of the previously found condition apart from an increase in the weight of 1.9 kg was noted.

On account of the patient's being unable to work she was recommended for public disablement pension. Later on treated in the *Folkekuranstalten*

¹ We are indebted to Løvens kemiske Fabrik for placing the employed Physex preparations at our disposal.

Hald from May 15th—June 22nd, 1942 with Physex 1500 I. U. every third day, in all 10 times, without any demonstrable alteration of her condition.

After discharge from Hald she was again given Physex 1500 I. U. every second/third day — in all 20 times, without any alteration of her condition. It must, however, be stated that her weight has remained stationary for the last 12 months.

Epicrisis: Woman, 52 years old. At the age of 34 the patient had a difficult delivery with heavy post-bleeding and collapse, after which the menopause occurred. In connection herewith came loss of libido, loss of axillary and pubic hair, thinning of the hair on the head. Besides, increase of tiredness and headache and during the last years before admission loss in weight.

Objectively were found premature senility, thin, fine wrinkled, atrophic skin and pigmentation of the skin in the form of stains. Supercilia and pubic hair scant. No axillary hair. Marked genital atrophy, lowered metabolic rate, practically flat glucose tolerance curve, slow pulse. X-ray examination of the skull and examination of the eyes showed normal conditions.

The patient was treated 16 months intensively with gonadotropic hormone [Physex (Leo)]. Some improvement of the tiredness was observed, the patient appeared to be somewhat livelier, and the loss of the head-hair ceased. The blood sugar tolerance curve showed in a few periods a slightly higher level; it is difficult to make out whether this was due to the treatment itself, as the results were not unmistakable. On the other hand, no alteration of libido and no growth of pubic and axillary hair were observed, metabolic rate and pulse were unchanged, and the patient's headache was not at all influenced.

Case 3.

Woman, 50 years, married to workman (journal no. 1841/42).

Admitted to this ward 5 times.

I. 1931 under the diagnosis: myxedema, anemia simplex. II. 1936 myxedema. Anemia. III. 1937: suffering in the pituitary gland. IV. 1941: Simmonds' syndrome. V. 1942: Simmonds' syndrome.

Case History.

The patient has had 6 deliveries. *In connection with the last delivery at the age of 29 she had a violent bleeding and collapse owing to a placenta previa.* The blood per cent. fell to 30. Menstruation ceased after this difficult deli-



Fig. 3 a. Patient No. 3.
Before treatment with gonadotropic hormone. (Physcx).

Special Examinations

Height: 153 cm. Weight: 46.8 kg. (8.9 kg less than on admission in 1937).

Temperature: about 36.2°C .— 36.6°C .

Pulse: slow, about 64.

Blood pressure: 95/70 on repeated examinations.

Hb 70 %, red blood corpuscles 3.8 millions, index 0.90, white blood corpuscles 5200. Thrombocytes 270,000. Differential count: normal. Red blood picture: natural. Plasma colour index: 5. S. R.: 22 mm. W. R.—.

Urine: — pathologic constituents.

Blood urine substance: 32 mg %.

Ewald's test meal: quantity 18 cm³, badly chymified plus mucus.

Congo: 0—Phenolphthalein 20.

Metabolism: 72 % — 64 % — 61 %.

Blood sugar tolerance curve flat.



Fig. 3 b. Patient No. 3.
18 months after beginning the treatment with gonadotropic hormones.
(Physex).

Course and Treatment.

The patient was treated from March 1st—April 17th, 1941 with gonadotropic hormone [Physex (Leo)] 500 I. U. daily. The tiredness decreased, and the patient seemed to be somewhat more lively. The weight increased by 5.8 kg. Besides, no improvement of the condition was observed.

From April 29th—May 14th, 1941 the patient was treated with an anterior pituitary hormone with Insulin-inhibitory effect (experimental preparation from A/S Medicinalco¹). In that period the patient felt again more tired. Increase in weight: 1 kg. No certain increase of the blood sugar tolerance curve was noted.

¹ We are indebted to A/S Medicinalco for placing the experimental preparation at our disposal.

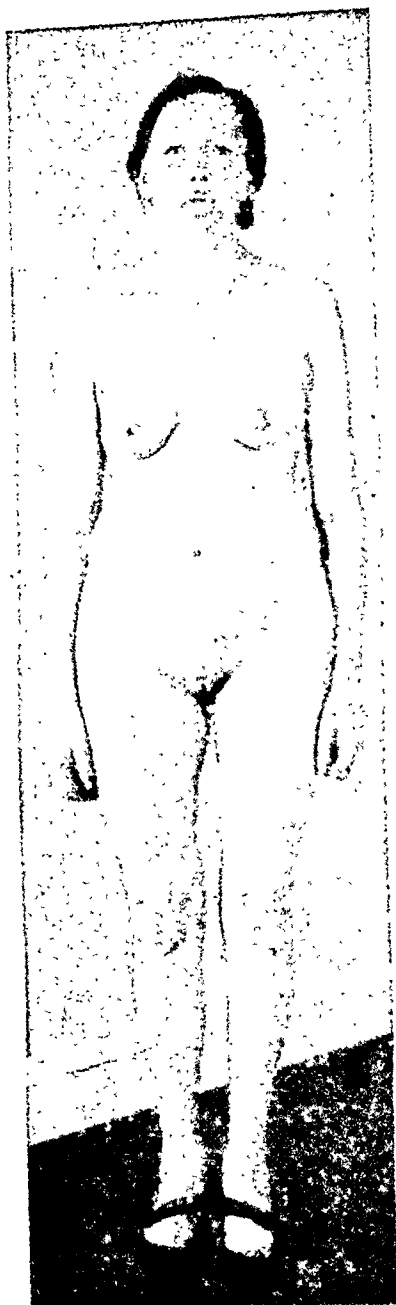


Fig. 3 c. Patient No. 3.

From May 14th, 1941 the patient was again treated with Physex 500 I. U. daily for a fortnight, and thereafter with the same dose twice weekly for 2 months. In this period the patient was also given a synthetic estrogen substance (Sexadien), 2×3 tablets daily, furthermore, thyroid gland tablets no. 1, 1 tablet daily. State of health again better in this period.

As a total result of the Physex treatment may be stated that the patient's tiredness was improved to some extent: Her appearance altered, the

hair on the head became vigorous and curly (See figures 3a and 3b) Her weight increased by 11.3 kg. Apart from this, no effect of the treatment was seen, thus no growth of the pubic and axillary hair was observed. The patient had steadily periods of somnolence of several days' duration. The headache was unchanged, present daily and had together with the tiredness gradually become the patient's chief complaint. Temperature, pulse, blood pressure, metabolism, blood sugar tolerance curve and hormone analyses showed low values as previously. Of late, we have tried to treat the patient with cortico-adrenal hormone (Percorten), and apparently this treatment has had a favourable effect, as the blood pressure became normal, the patient's tiredness and somnolence ceased and the headache disappeared. We cannot yet with full certainty give our opinion of the effect of the cortico-adrenal hormone, as the observation period has still been too short. In a later article we shall revert to this question.

The anemia (Hb 70 % — red blood corpuscles 3.83 millions) was not influenced by the Physex treatment as previously observed by Mogensen (16).

Epicrisis.

Woman, 50 years. When the patient was 29 years old, menstruation ceased after a strong bleeding in connection with her last delivery. Immediately hereafter the patient's disease developed with loss of pubic and axillary hair, cessation of libido, exhaustion, somnolence and headache. The last 4 years before the commencement of the Physex treatment the patient had lost 8.9 kg in weight.

On examination, the hair on the head was found to be thin, lacking axillary and pubic hair, the skin was pale as wax, atrophic and pigmentation in the form of stains. Pronounced genital atrophía. Furthermore, hypothermia, bradycardia, hypotension, hypometabolism, anemia, practically flat blood sugar tolerance curve.

Treatment with gonadotropic hormone [Physex (Leo)] caused some improvement; the patient felt less tired, the weight increased by 5.8 kg in the course of 1½ months, the hair on the head became vigorous and curly. On the other hand, no improvement of the above-mentioned objective and subjective symptoms — particularly the headache had undergone no change.

Pathogenesis.

In 1909 Formanek (7) published a case of strong cachexia, where the picture of the disease corresponded completely to that of the case reported later by Simmonds. By the autopsy it was found that a cystic tumor had arisen from the stalk of the pituitary. However, the first to give an account of the picture of the disease was Simmonds (24) with a publication in 1914, where he believed that the disease was due to a necrosis of the anterior lobe of the pituitary, arisen from septic emboli in connection with a puerperal infection.

In 1916 Simmonds (25) published 2 cases, where the lesion of the anterior lobe of the pituitary was caused by a basophile adenoma.

Since then, several cases of Simmonds' syndrome verified by autopsy have been described in the foreign literature. The common autopsy finding was almost always a lesion of the anterior hypophysis.

In some cases the destruction was due to tumors, primary or secondary, partly localized to the pituitary gland itself, partly to its surrounding. [Formanek (7), Simmonds (25), Hönlinger & Stricker (10), Lang (13), Mogilnitzky (18), Aitken & Russel (1), Weinstein (30), Plummer & Jaeger (19), Foley, Snell & Craig (6)].

More seldom were found luetic changes (Jaffe) (11) and tuberculous changes (Jacob) (12).

In a great deal of cases were found fibrosis and atrophy of the anterior hypophysis without signs of inflammation or tumors — Simmonds' syndrome *sensu strictiori*. [Simmonds (24), Tauber (27), Meng (15), Altman (2), Silver (23), Bratton & Field (5), Stewart (26), Rose & Weinstein (20), Gallavan & Steegmann (8), Thür (28), Sheehan (21), Bergstrand (3), Hirsch & Berberick (9)].

According to Sheehan (22) Simmonds' syndrome is in by far the most cases due to such a necrosis of the anterior pituitary, arisen on account of thrombosis of the vessels in connection with a difficult delivery with postbleeding.

Sheehan has thus in a number of women died in the puerperium found fresh necroses in the anterior pituitary, due, it is believed, to a thrombosis derived from the collapse after a heavy bleeding.

Common to our three patients is that their disease commenced after a heavy bleeding in connection with their last delivery. As, furthermore, in none of the cases signs of tumor were found, it is natural to assume that all three cases are due to the sequela of a puerperal necrosis of the anterior pituitary, i. e. Simmonds' syndrome *sensu strictiori*.

In conformity herewith the autopsy (case 1) showed a marked atrophy of the anterior lobe of the pituitary, without signs of tumor or inflammation changes.

In case 2 the possibility cannot with full certainty be excluded that the lesion of the anterior lobe of the pituitary may be due to tuberculous changes, as an adenitis colli tuberculosa has been demonstrated in the patient. As the patient has had a lupus erythematosus it cannot with full certainty be left out of consideration that her disease may be due to a lupus erythematosus disseminatus. As her symptoms have developed in immediate connection with a delivery with heavy post-bleeding, it is, however, also in this case most likely that the question is of a post-partum necrosis.

Treatment.

With regard to the literature concerning the treatment of Simmonds' syndrome reference is made to Mogensen's survey (17).

A lowered respectively a ceased function of the anterior hypophysis must be regarded as the primary feature in the picture of the disease, and therefore the most rational treatment must be a therapy with anterior pituitary hormone. In the treatment of patients no 2 and 3 we have employed the gonadotropic hormone Physex (Leo), derived from human pregnancy urine (a luteinizing chorionic hormone).

In the treatment with Physex we have not obtained quite as good effect as Mogensen (16). Possibly this is due to our commencing the treatment too late (18 and 21 years after the beginning of the disease), the prolonged insufficiency of the anterior pituitary having caused atrophy of the ovaries.

The atrophy of the anterior pituitary that had lasted through a long period has in our cases probably caused a pluriglandular insufficiency with secondary atrophy of the glands with internal

secretion. We have therefore furthermore tried to treat these patients with a substitutional therapy with a synthetic oestrogen preparation (Sexadien), thyreoidine and cortico-adrenal hormone. The principal symptoms by Simmonds' syndrome are the asthenia, the headache, the somnolence and the hypotension; all these may be connected with an insufficiency of the suprarenal cortex. All these symptoms disappeared on treatment with cortico-adrenal hormone (Percorten). In a later report a detailed account will be given of the results of this treatment with cortico-adrenal hormone.

Summary.

A report is given of 3 typical cases of Simmonds' syndrome in 3 women at the age of 66, 52, and 50 years. In all 3 cases the disease has arisen in connection with a heavy bleeding after the last delivery and is due, it is believed, to a post-partum necrosis of the anterior lobe of the pituitary.

In conformity herewith the autopsy (case 1) showed a violent atrophy of the anterior pituitary, splanchnomicria and atrophy of the genitals. — Only in case 1 cachexia was found.

2 of the patients have been treated with gonadotropic hormone [Physex (Leo)] through longer periods. During this treatment some improvement of the tiredness was observed, the hair on the head became more vigorous and the weight increased. On the other hand, blood pressure, metabolic rate, blood sugar tolerance curve, pulse and temperature were still found to be low as before, nor was the headache influenced by the Physex treatment. There was no growth of axillary and pubic hair.

Literature.

- 1) Aithen, R. S. & Russel, D.: A case of Simmonds' syndrome, *The Lancet* 1934: 227: 802. — 2) Altmann, F.: Ueber einen Fall von hypophysärer Kakexie. *Frankfurter Ztschr. f. Pathologie*. 1928: 36: 393. — 3) Bergstrand, H.: Ein Obduktionsfall von Mb. Simmonds. *Acta chir. scandinavica* 1939: 82: 227. — 4) Bom, F.: Simmonds' Syndrom (endogen afmagring) hos et par enæggede tvillinger. *Nord. Med.* 1940: 8: 2506. — 5) Bratton, A. B. & Field, A. B.: A case of Simmonds' Disease. *The Lancet*: 1934: 227: 806. — 6) Foley, M. P. & Snell, A. M. & Craig, W. Mc. K.: Anterior pituitary tumor associated with cachexia, hypogly-

cemia and duodenal ulcer. *Am. Journ. Med. Sci.* 1939: 198: 1. — 7) Formanek, F.: Zur Kasuistik der hypophysen Ganggeschwülste. *Wiener klin Wschr.* 1909: 22: 603. — 8) Gallavan, M. & Steegmann, A. T.: Simmonds' disease (anterior hypophysial insufficiency): *Arch. Int. Med.* 1937: 59: 865. — 9) Hirsch, S. & Berberich, J.: Beitrag zur Frage der multiplen Blutdrüsensklerose. *Klin. Wschr.* 1924: 3: 483. — 10) Hönlinger, H. & Stricker, W.: Ein Plattenepithelzystopapillon des proc. lingualis des Hypophysenvorderlappens bei einem Palle von hypophysärer Kachexie. *Frankfurter Ztschr. f. Pathologie:* 1923: 29: 492. — 11) Jaffe, R.: Luetische Erkrankungen der Hypophyse. *Frankfurter Ztschr. f. Pathologie:* 1922: 27: 324. — 12) Jakob, A.: Zwei Fälle von Simmondsscher Krankheit (hypophysäre Kachexie) mit besonderer Berücksichtigung der Veränderungen im Zentralnervensystem. *Virchows Arch. f. path. Anat. und Physiologi* 1923: 246: 151. — 13) Lang, F. J.: Ein Plattenepithelzystopapillom des Infundibularbereiches mit hypophysärer Kachexie. *Wiener klin Wschr.* 1924: 37: 977. — 14) Lichtwitz, L.: Drei Fälle von Simmondsscher Krankheit *Klin. Wschr.* 1922: 1: 1877. — 15) Meng, H.: Ueber Wucherungen der Neurohypophyse bei Simmondsscher Erkrankung. *Frankfurter Ztschr. f. Path.* 1928: 36: 650. — 16) Mogensen, E.: Simmonds' Syndrom. *U. f. L.* 1941: 103: 506. — 17) Mogensen, E.: Simmonds' Syndrom. *Acta med. scand.* 1940: 105: 360. — 18) Mogilnitzky, B. N.: Zur Frage der Entstehung der hypophysär-subthalamischen Syndrome. *Arch. f. path. Anatomie und Physiologie.* 1928: 269: 1. — 19) Plummer, D. E. & Jaeger, J. R.: Pituitary Cachexia (Simmonds' Disease). *Arch. Neur. and Psych.* 1938: 40: 1013. — 20) Rose, E. & Weinstein, G.: Cachexia Hypophyseopriva (Simmonds' Disease) with Thyroid and Suprarenal Insufficiency *Endocrinology.* 1936: 20: 149. — 21) Sheehan, H. L.: Simmonds' Disease due to post-partum necrosis of the anterior pituitary. *Quarterly Journ. Med.* 1939: 8: 277. — 22) Sheehan, H. L.: Post-partum necrosis of the anterior pituitary. *The Journ. of. Path. and Bact.* 1937: 45: 189. — 23) Silver, S.: Simmonds' Disease (Cachexia hypophyseopriva). *Arch. of Internal Medecin.* 1933: 51: 175. — 24) Simmonds, M.: Ueber Hypophysisschwund mit tödlichem Ausgang. *Deutsche med. Wschr.* 1914: 40: 322. — 25) Simmonds, M.: Ueber Kachexie hypophysären Ursprungs. *Deutsche med. Wschr.* 1916: 42: 190. — 26) Stewart, A.: A case of Simmonds' Disease. *The Lancet:* 1936: 231: 1391. — 27) Tauber, R. L.: Zur Kenntnis der Simmondsschen Krankheit. *Med. Klinik.* 1927: 23: 1499. — 28) Thür, W.: Ueber die Abgrenzung der Simmondsschen Kachexie von der multiplen Blutdrüsensklerose. *Frankfurter Ztschr. f. Pathologie.* 1928: 36: 661. — 29) Warburg, E.: Demonstration af en patient med Simmonds' Sygdom. *U. f. L.* 1939: 101: 731. — 30) Weinstein, A.: Multiglandular syndromes resembling Simmonds' Disease. *Am. Journ. Med. Sci.* 1935: 189: 245.

On the remission after removal of the worm in pernicious tapeworm anemia in presence and absence of extrinsic factor in the food.¹

Diphyllobothrium latum and Pernicious Anemia VI.²

By

BERTEL von BONSDORFF, M.D.

Helsingfors.

(Submitted for publication September 18, 1943).

The Problem.

In a previous communication (IV) the reticulocyte response and course of remission after removal of the worm in patients with *Diphyllobothrium latum* and pernicious anemia was studied. It was shown that in most cases the expulsion of the worm was followed by a definite reticulocyte response and a rapid blood regeneration; in these cases the anemia could be regarded as caused by the parasite. The fact that a complete remission of pernicious tapeworm anemia is attained after the expulsion of the worm, without any other anti-anemic treatment having to be resorted to, was considered to indicate that the patients have at their disposal all the substances necessary for the endogenous production of the antianemic principle. Obviously these substances are available immediately after the worm cure, taking into consideration how quickly after this the remission sets in. This must above all imply that Castle's so-called intrinsic factor is at once available.

¹ Aided by a grant from the Nordisk Insulinfond.

² Previous communications: Acta med. scand. I: 100, 436 (1939); II: 100, 459, (1939); III: 105, 502 (1940); IV: 105, 516 (1940); V: 105, 540 (1940).

Direct proofs of this being the case have been put forward in Communication V.

Castle's theory regarding the formation of the antianemic principle comprises, however, that an interaction takes place between the endogenous intrinsic factor and an exogenous factor, the extrinsic factor. Because of this the following question arises: what are the conditions after the expulsion of the worm, if the patient's food does not contain any extrinsic factor?

In the studies of the blood-regeneration after the worm cure, as related in Communication IV, no attention had been paid to the patients' diet. They received the ordinary hospital fare, containing a fair amount of meat, milk and other animal products, that is foods known to contain extrinsic factor. It was necessary to eliminate these food-stuffs from the diet, for the purpose of examining the remission in the absence of the factor in question.

Methods.

Below some experiments illustrating the importance of extrinsic factor for the process of remission are related. The experiments have been carried out on patients, whose pernicious anemia before hand was presumed to be due to infestation with the worm; all of them were fairly young, between 20—41 years old, most of them soldiers and many of them had free hydrochloric acid in the gastric contents.

The experiments were carried out in such a way, that the patients immediately upon admission were put on a diet, presumed to be free of extrinsic factor. The tapeworm was expelled after some days. The diet in question was maintained for a further 12—18 days, that is long enough to enable a distinct reticulocyte response and a commencing remission to appear, in case the absence of extrinsic factor had not been of decisive importance. After this, varying quantities of stuffs, known to be sources of extrinsic factor, were added to the diet, and the effect studied. The basal diet did not include the following ingredients: meat, liver and other glandular organs, milk, cream, cheese, eggs, fish, bread (with the exception of white French bread), and grain foods. The diet consisted exclusively of the following food-stuffs:

butter

sugar

French bread, biscuits

potatoes, potato-flour,

rice, manna croup, spaghetti,

swedes, carrots, artichokes, beetroots.

cucumber, cauliflower, cabbage, leaf vegetables, peas,

bilberries, red whortleberries, plums, rhubarb, mixed dried fruit, mushrooms.

During the latter parts of the experiments extrinsic factor in the form of meat and milk, only meat, only milk, caseine, pepton, brewer's yeast, yeast extract or soy bean, were administered as an addition to the basal diet.

In order that the experiments be approved of, the rather onesided basal diet had to be rigidly adhered to. This demanded a considerable co-operation on the part of the patients. The experiments could, however, in spite of this difficulty be carried out satisfactorily in a sufficiently large number of cases.

Results.

In tapeworm anemia patients on mixed diet the procedure after a worm cure is as follows, as shown in communication IV. The increase of the reticulocytes usually begins in 4—6 days. The reticulocyte peak is reached in 7—13 days. The regeneration of the erythrocytes begins immediately after the expulsion of the worm and takes place at a speed of on the average 100,000/1 mm³ per day. No initial deterioration of the blood picture immediately after the expulsion of the worm is observed.

In the absence of extrinsic factor in the food, however, the course of events is, generally seen, as follows. As a rule no increase in the reticulocytes is observed, in spite of waiting about 15 days after the expulsion of the worm. Neither do these cases show any increase in the red blood corpuscles; the erythrocyte curve remains at an unaltered level or shows even a falling tendency. In some cases the fall has been so considerable, that with a view to the patient's condition it has been necessary to break off the experiment, i. e. to commence a mixed diet, or even some times to give a few liver

injections in order to induce remission more quickly. These cases have naturally been omitted from the report below.

In all cases the situation alters swiftly as soon as substances, known or supposed to contain extrinsic factor, have been added to the diet. A strong reticulocytosis sets in and the blood values improve quickly.

Sometime it has happened that a slight reticulocytosis has appeared after the worm cure, perhaps even accompanied by a certain increase in the red blood corpuscles, probably due to the fact that the diet, in spite of all, has not been wholly free of extrinsic factor. If such a reticulocyte response has appeared immediately after the worm cure, it is, however, followed by a new, as a rule considerably higher peak after substances rich in protein have been added to the diet.

A detailed investigation of the results, as referred to in the diagrams in figs. 1—12, reveals the following facts.

In the first experiment (fig. 1) the reticulocytes began to rise six days after the worm cure, that is in due time according to the experiences I have previously reported. This reticulocytosis did not, however, reach a higher peak than 6.8 % on the tenth day, and the blood values improved only slightly. 15 days after the worm cure the patient began to receive 100 g *meat* (boiled or fried) as well as 200 g *milk* per day in addition to the basal diet. An extremely strong reticulocytosis set in, culminating at 35 % 9 days after meat and milk had been added to the diet. The blood regeneration proceeded speedily after this, without any further therapy.

Another experiment, not reported here, with meat and milk gave similar results (cf. Nordisk Medicin 11, 2877, 1941). The meat quantity had in this instance to be increased to 150 g before a satisfactory remission could be obtained.

The fact that also *meat alone*, which as known is the most important source of extrinsic factor, can induce a remission, is shown in fig. 2. Eighteen days after the expulsion of the worm, 150 g meat per day was added to the diet. The effect was, as can be seen, exceedingly powerful. Three different reticulocyte peaks followed each other, the first and highest reached 31.4 % (11 days after meat had been added to the diet).

Experiments have also been carried out with *cow's milk alone*. Fig. 3 shows, how an additional 1—1.5 litres of milk causes a strong

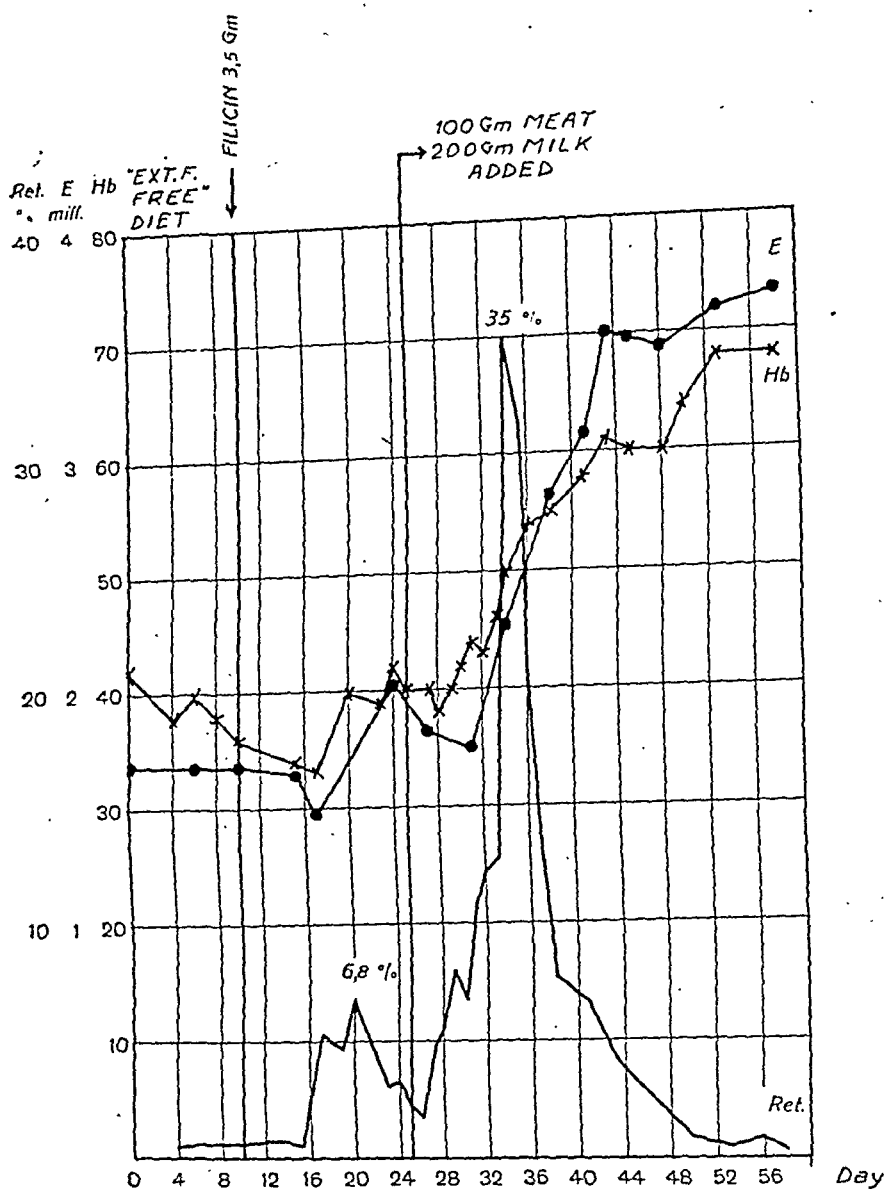
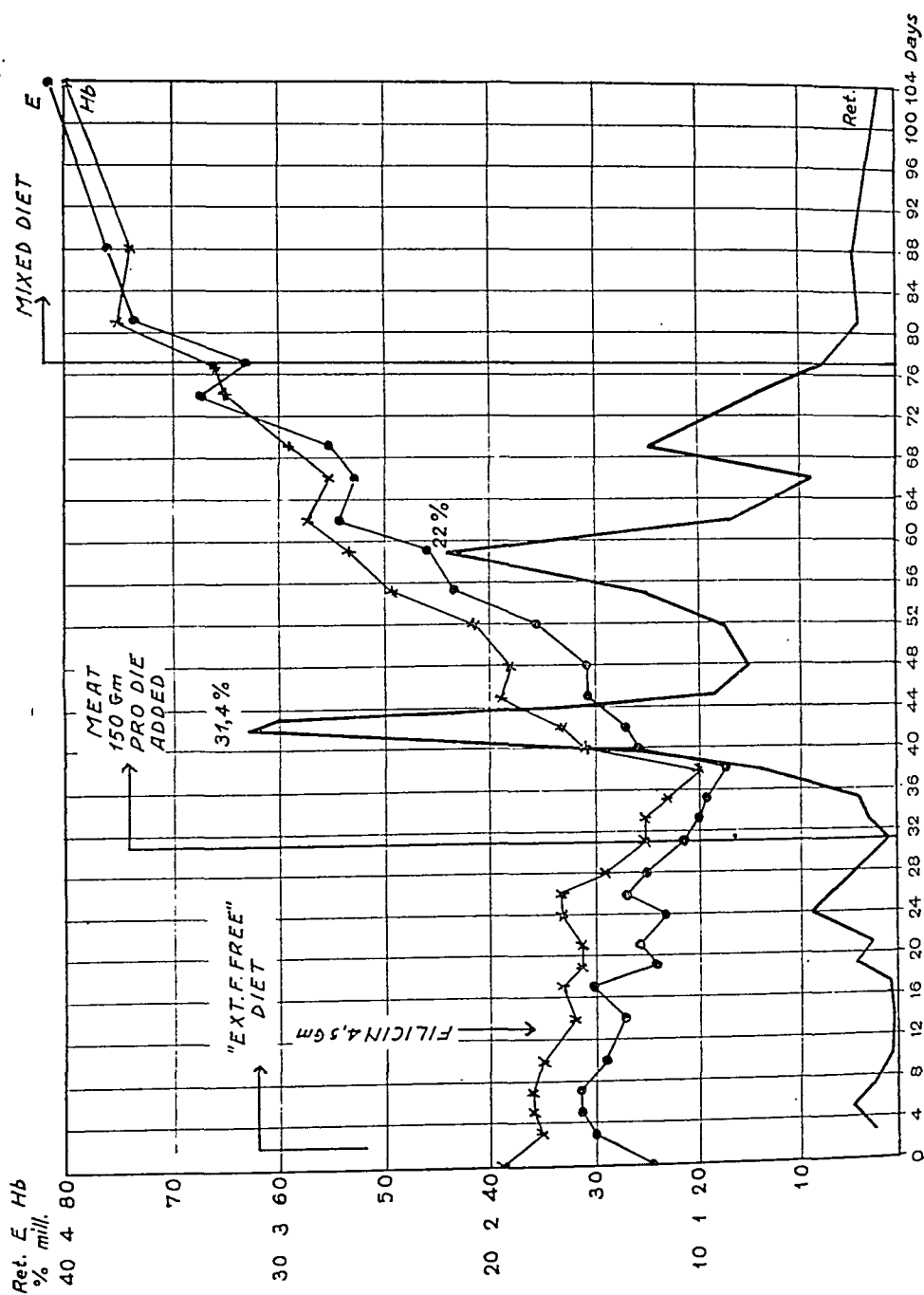


Fig. 1. Case 40.

blood regeneration. Two other experiments, technically less successful, gave similar results.

Figs. 4 and 5 show the results of two experiments with Hammarsten's caseine, which was administered mixed with water. In the first experiment the daily dose was to begin with 25, later on 50 g, in the second experiment to begin with 30, later on 60 g. A somewhat slow but unmistakable reticulocyte response and increase in hemoglobin and erythrocyte values could be observed. It



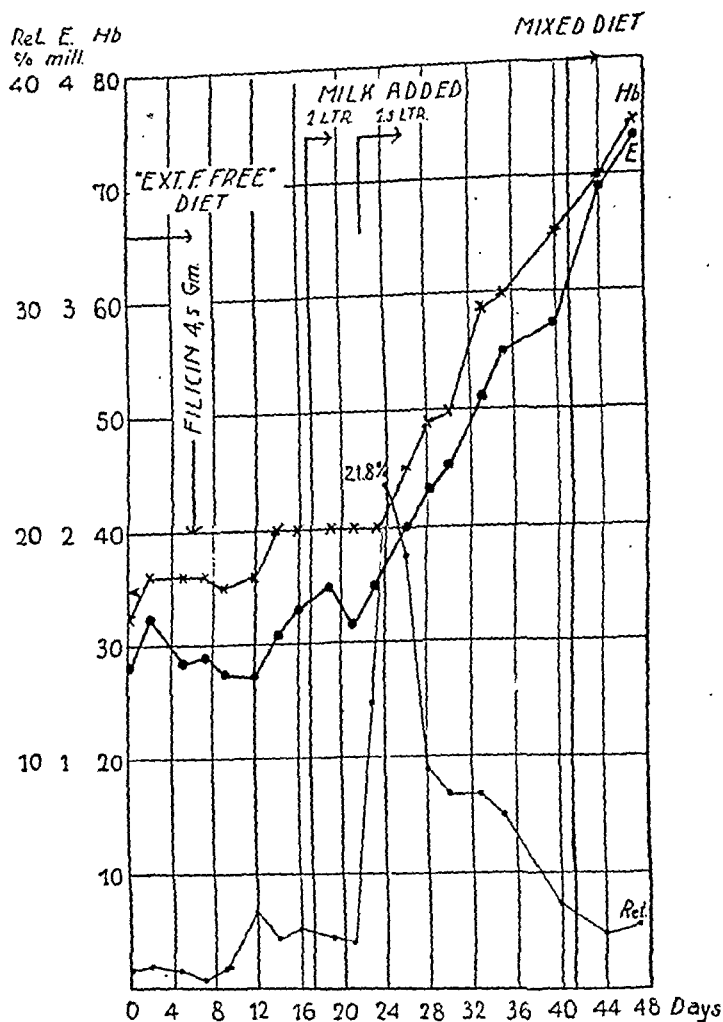
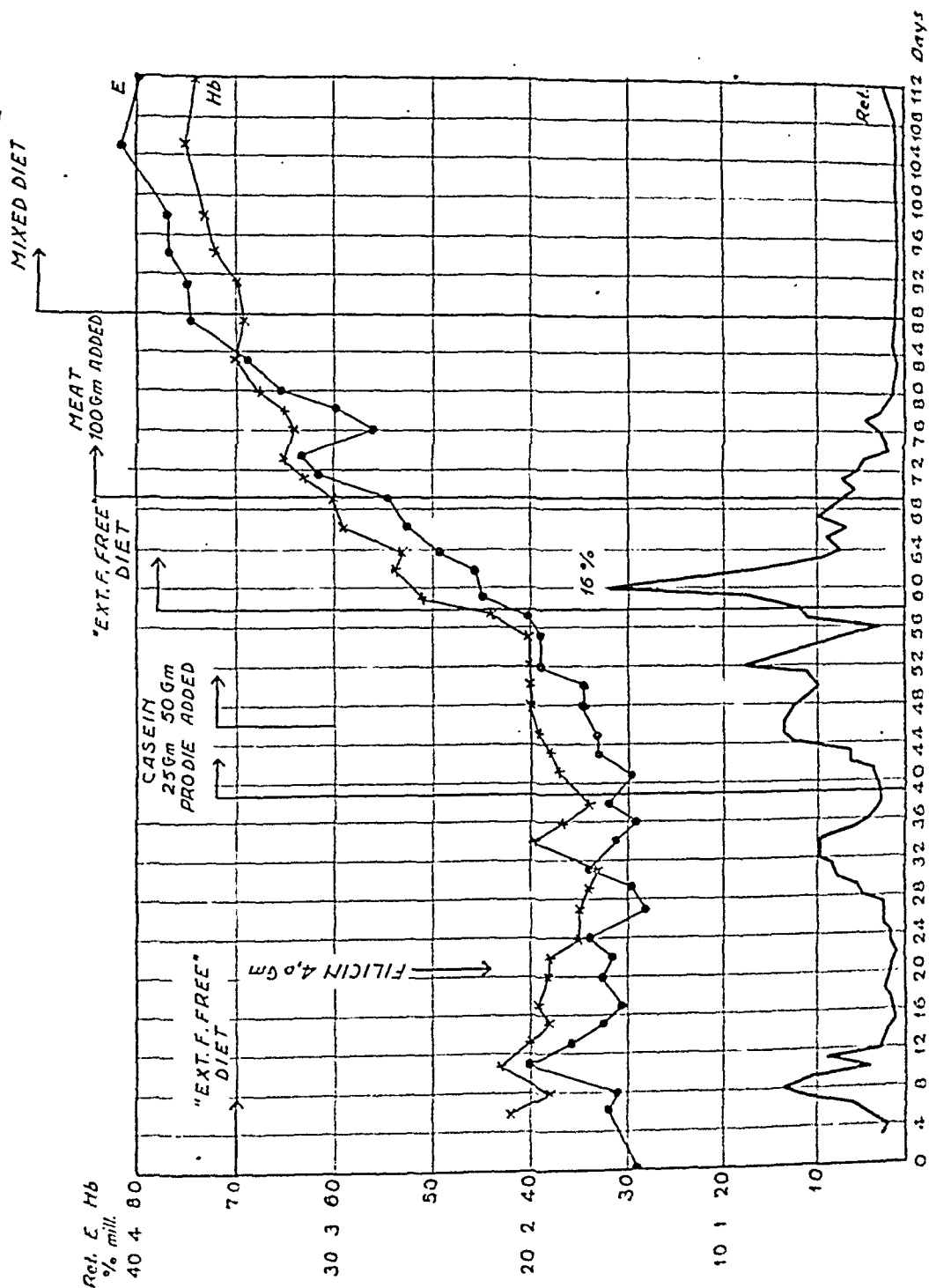


Fig. 3. Case 42.

was very difficult for the patients to consume the caseine in the form given to them. It is therefore probable that a part thereof, in spite of all control, was lost.

The following two tests, given in figs. 6 and 7, show the particularly strong effect of a commercial *pepton* preparation in quantities of 40 and 20 g per day respectively. Also this preparation tasted badly and was unwillingly taken by the patients.

Besides meat *brewer's yeast* is well known as a substance rich in extrinsic factor. Fig. 8 shows, that an addition of 90 g yeast to the basal diet caused a swift improvement in the blood values in a case, where the patient before the worm cure had received some injections of a liver preparation, but where the blood regene-



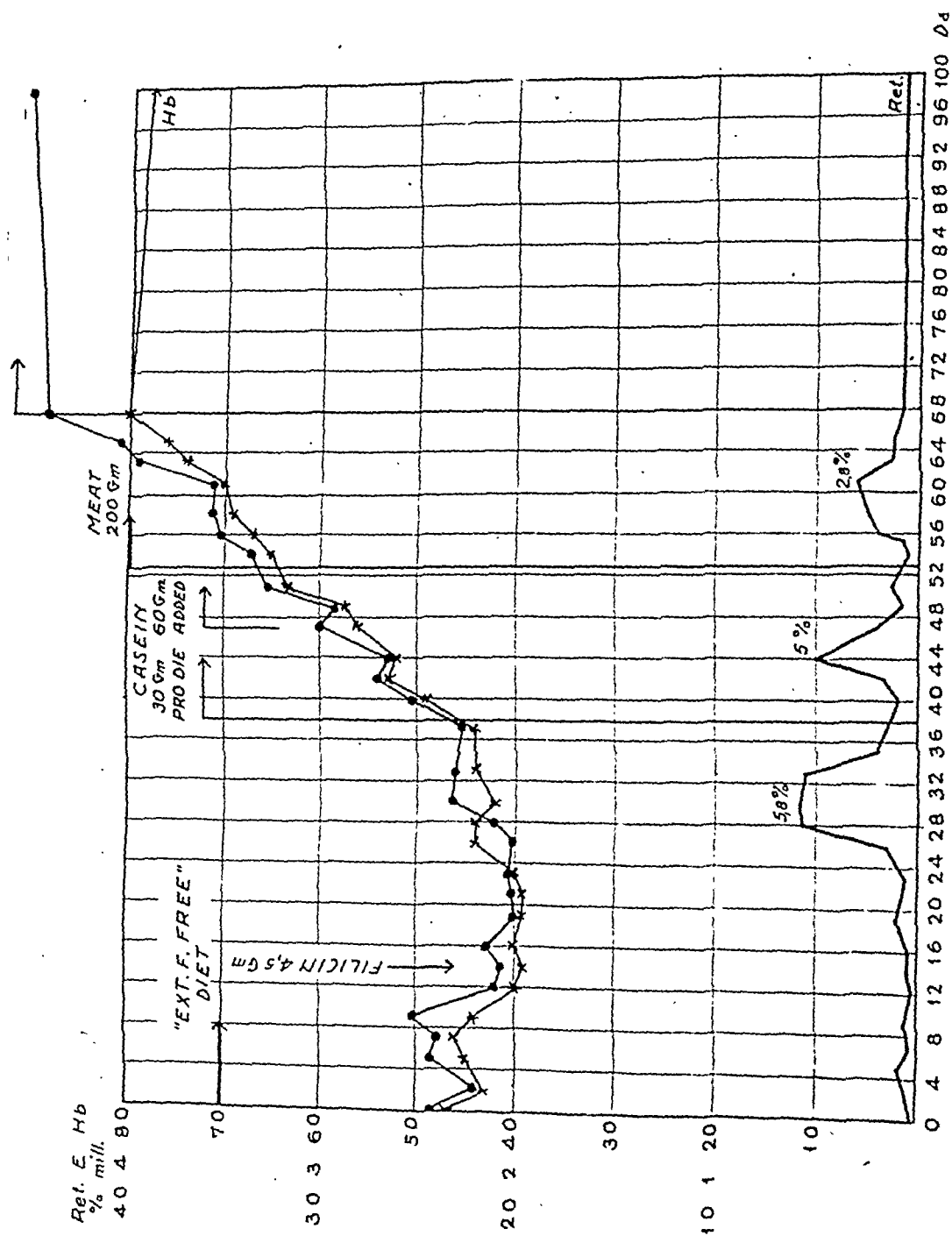


Fig. 5. Case 44.

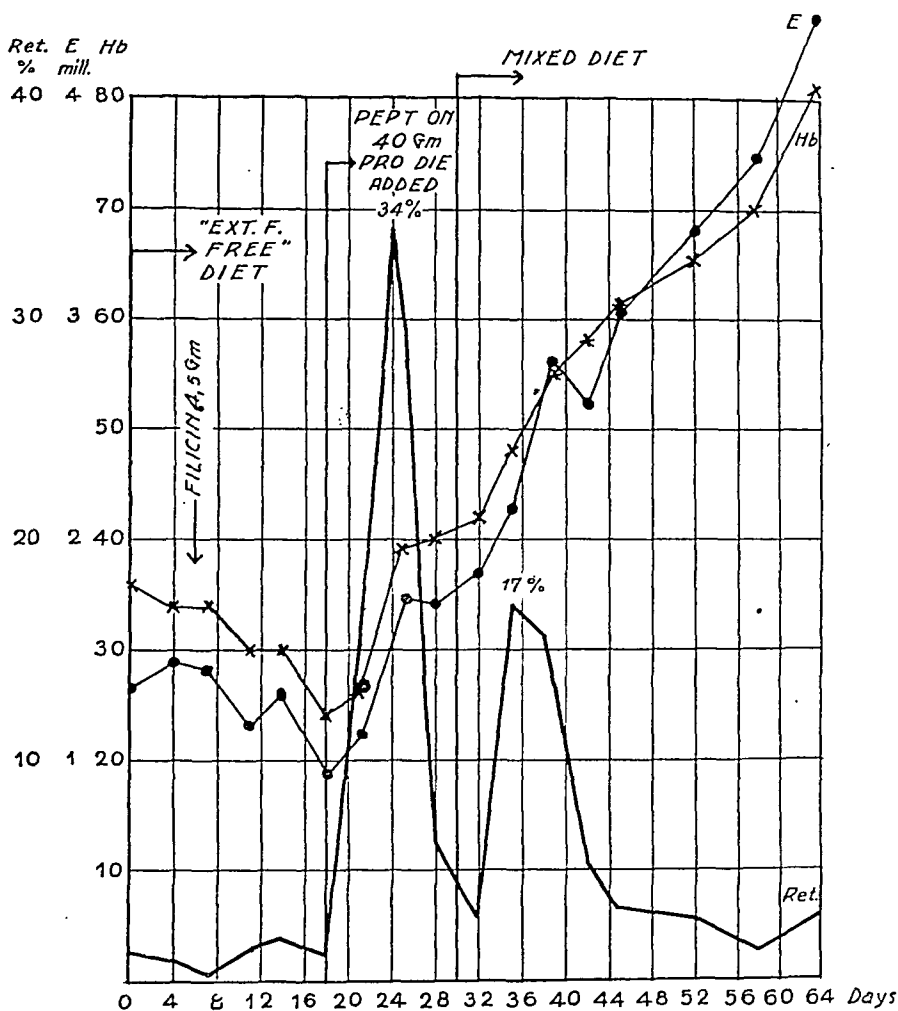


Fig. 6. Case 45.

ration had stopped. On account of the liver medication given beforehand, the reticulocyte curve is in this case of lesser importance. Fig. 9, however, shows a distinct reticulocyte peak and a commencing remission after the patient had begun to receive brewer's yeast. The reticulocyte crisis is, however, apparently submaximal, judging by the fact that a new, although somewhat lower peak appears after the yeast has been exchanged with 200 g meat.

The next test was made with the intention of examining the effect of a commercial preparation of *yeast extract*. The preparation in question¹ consists of a concentrate of *Saccharomyces*,

¹ «Lahtis buljongextrakt — Lahden liemivoima», produced by the firm O/Y Lahden Polttimo A/B.

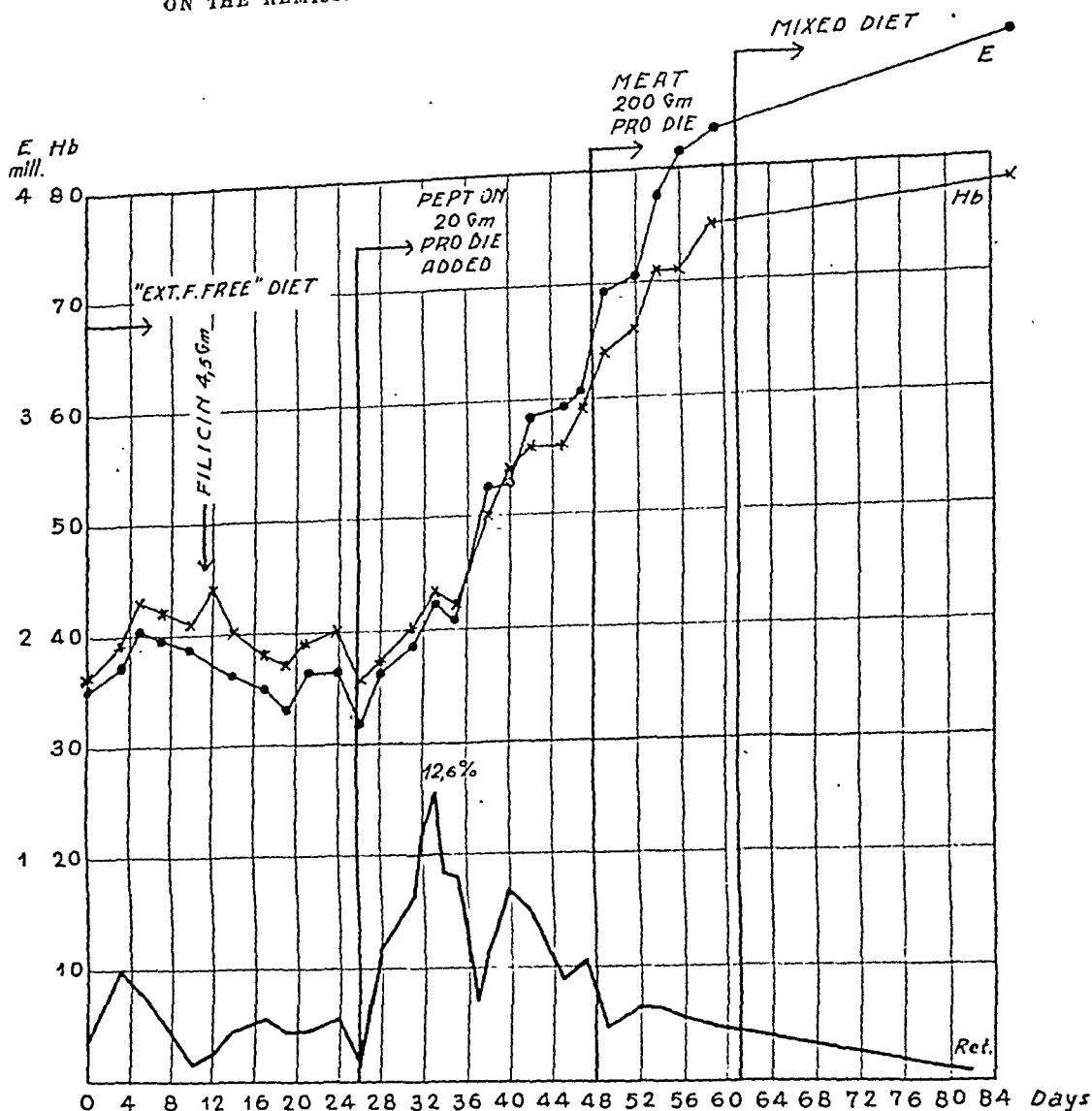


Fig. 7. Case 46.

cultivated on sulphite lye and prepared in vacuum at a temperature, not exceeding about 60°C . According to the factory's declaration this yeast extract contains about 33 % protein as well as the B-vitamines of yeast. The extract dissolves in water to a tasty broth, willingly taken by the patients. It is, therefore, particularly suitable for tests of this kind.

In the test given in fig. 10 a reticulocyte peak of 12.4 % appeared, as well as a certain increase in the blood values after the worm cure, already before the patient had begun to receive yeast extract. As soon as this, however, had been added to the diet a new reticulocy-

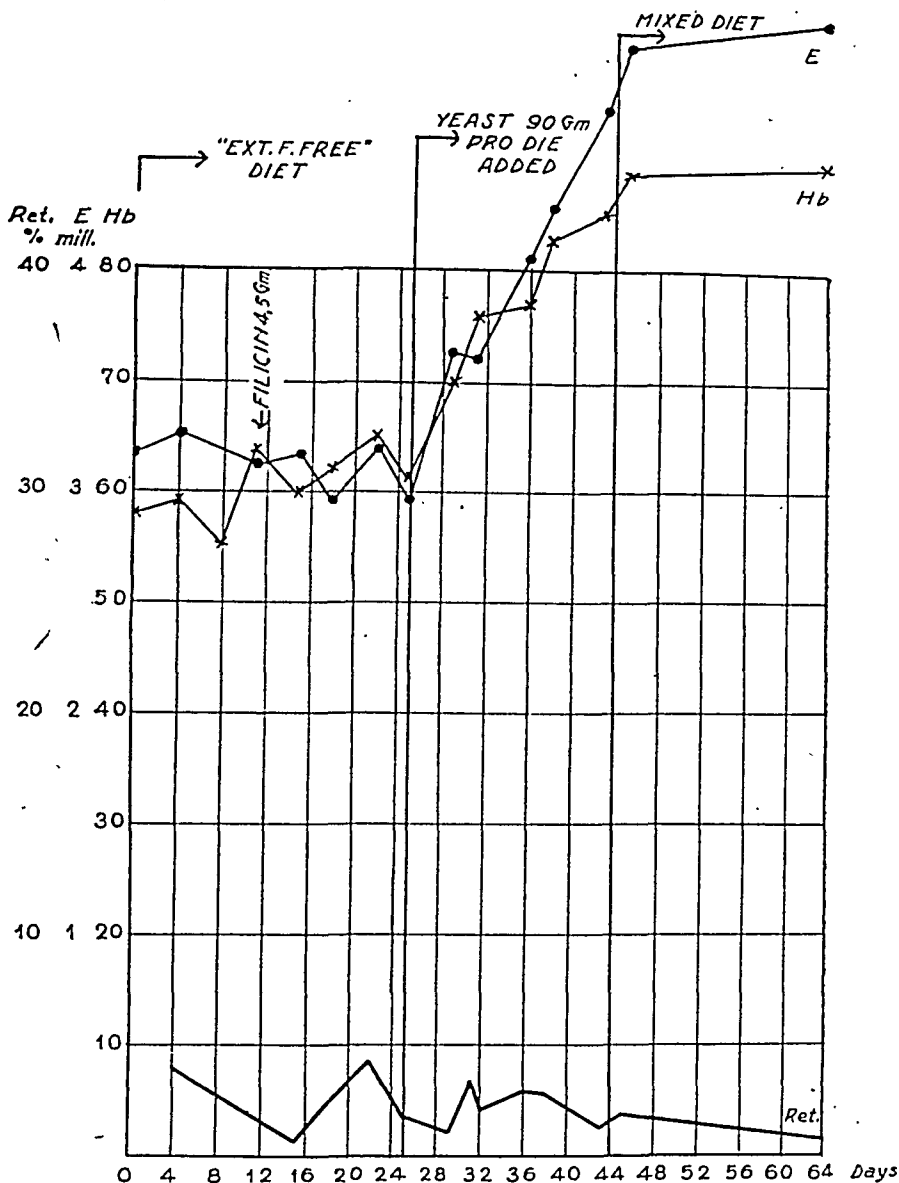


Fig. 8. Case 47.

tosis of not less than 28 % set in, in addition to which the blood remission was hastened.

Finally it was of interest to examine, how remission turned out at the administration of a vegetable protein. *Soy bean powder* which as known is rich in protein, was used as test substance in two tests. The daily dose was 50 g. As shown in fig. 11 a distinct although slow improvement in the blood values as well as a reticu-

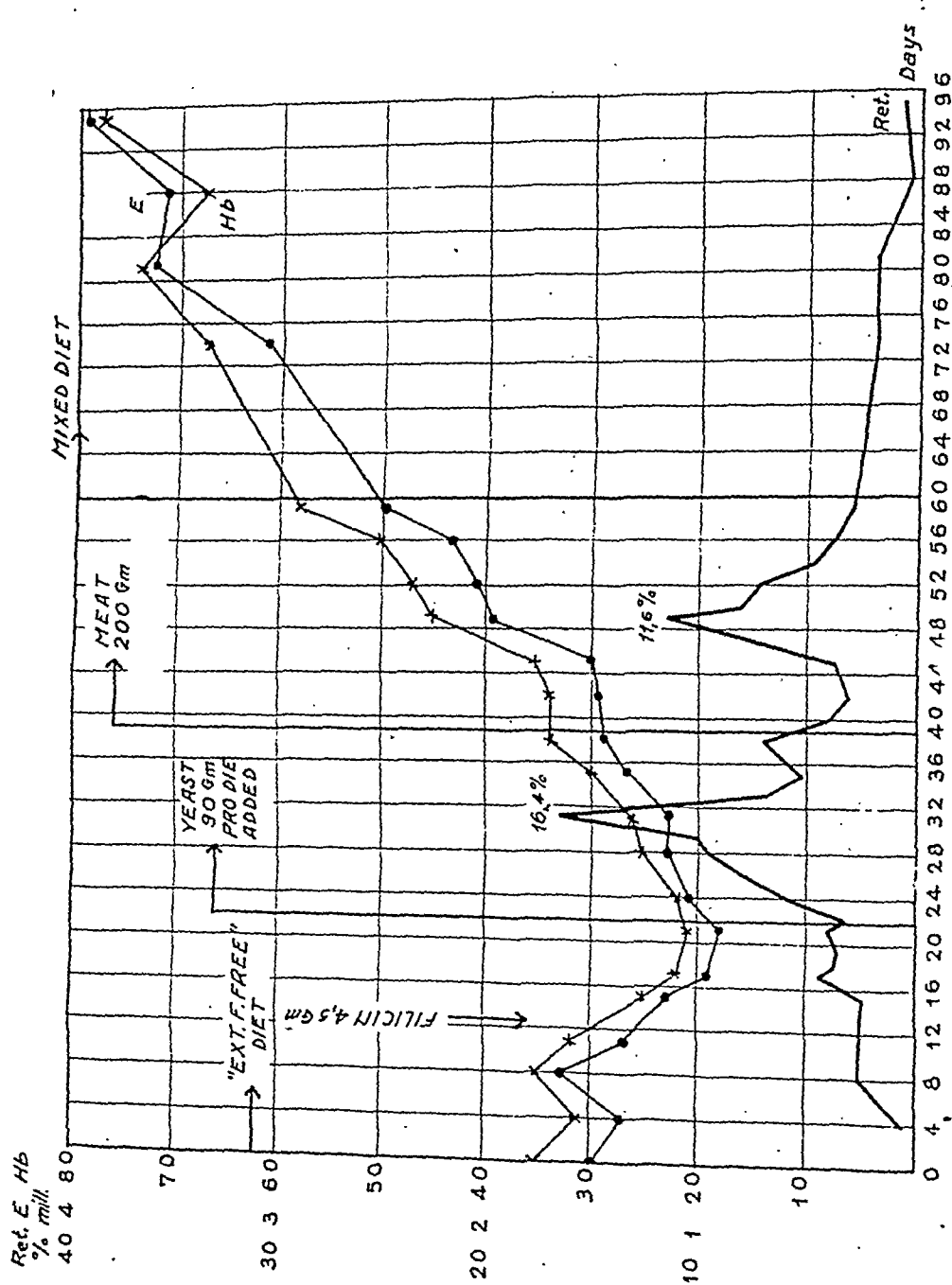


Fig. 9. Case 48:

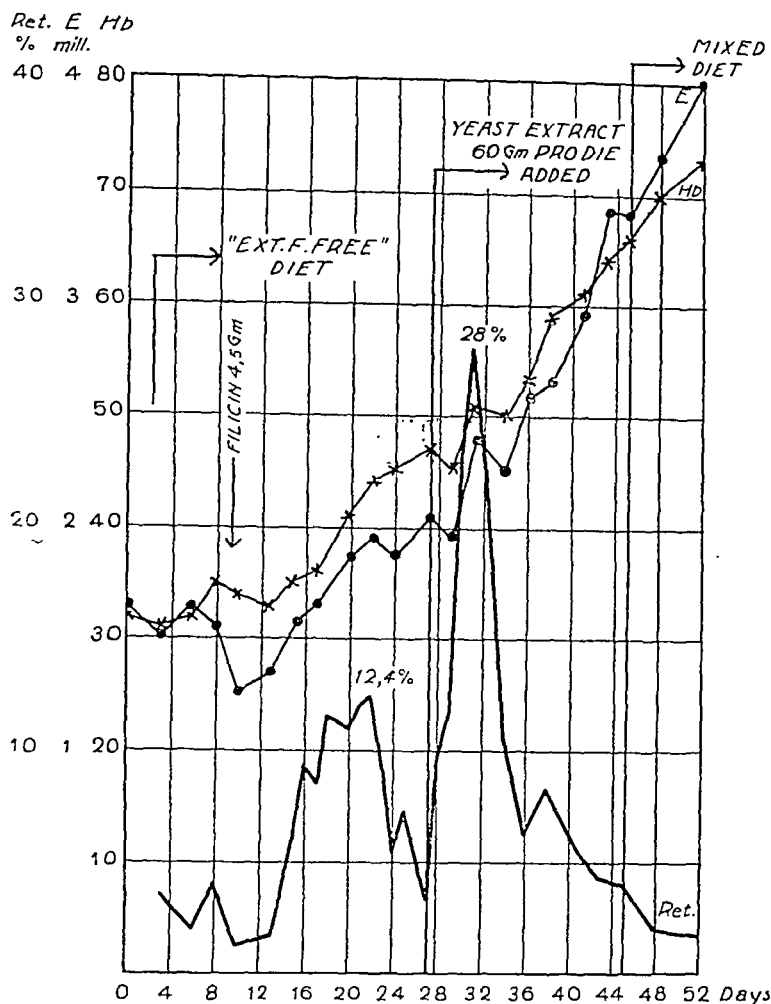


Fig. 10. Case 49.

locyte peak of 17 % was noted in the first test during the soy bean period. After the soy bean powder had been exchanged with yeast extract (cf. above), a new and considerably stronger reticulocytosis (28 %) appeared, however, and the increase in erythrocytes and hemoglobin was enhanced. The second test (fig. 12) gave similar results: during the soy bean period a slow reticulocytosis (8.8 %) followed by a new reticulocyte response of 16.6 % after the soy bean had been exchanged with yeast extract. The conclusion arrived at is, that also soy bean contains the extrinsic factor necessary for the remission, although in smaller quantities than for example yeast extract.

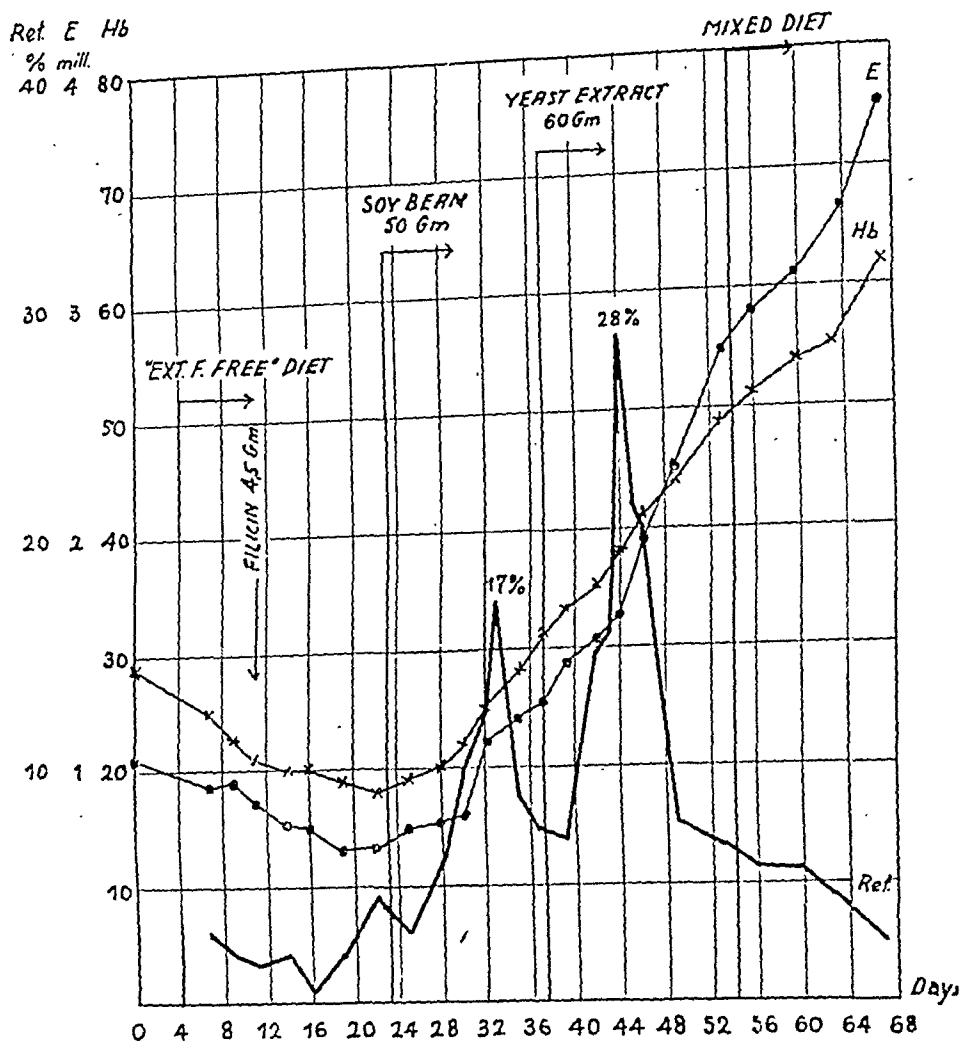


Fig. 11. Case 50.

Comment.

The results given above are in agreement with Castle's theory. After a worm cure remission appears in patients with pernicious tapeworm anemia only in case the diet contains certain substances rich in protein, the same that Castle have found to be sources of extrinsic factor. Had the tests turned out differently, it would have been difficult to bring them into accord with Castle's theory. This fact is of certain interest, considering the criticism which from some quarters has been directed against the theory in question.

The observations made are of great importance for explaining the question of the pathogenesis of tapeworm anemia. This problem will later on be taken up for discussion in another connection.

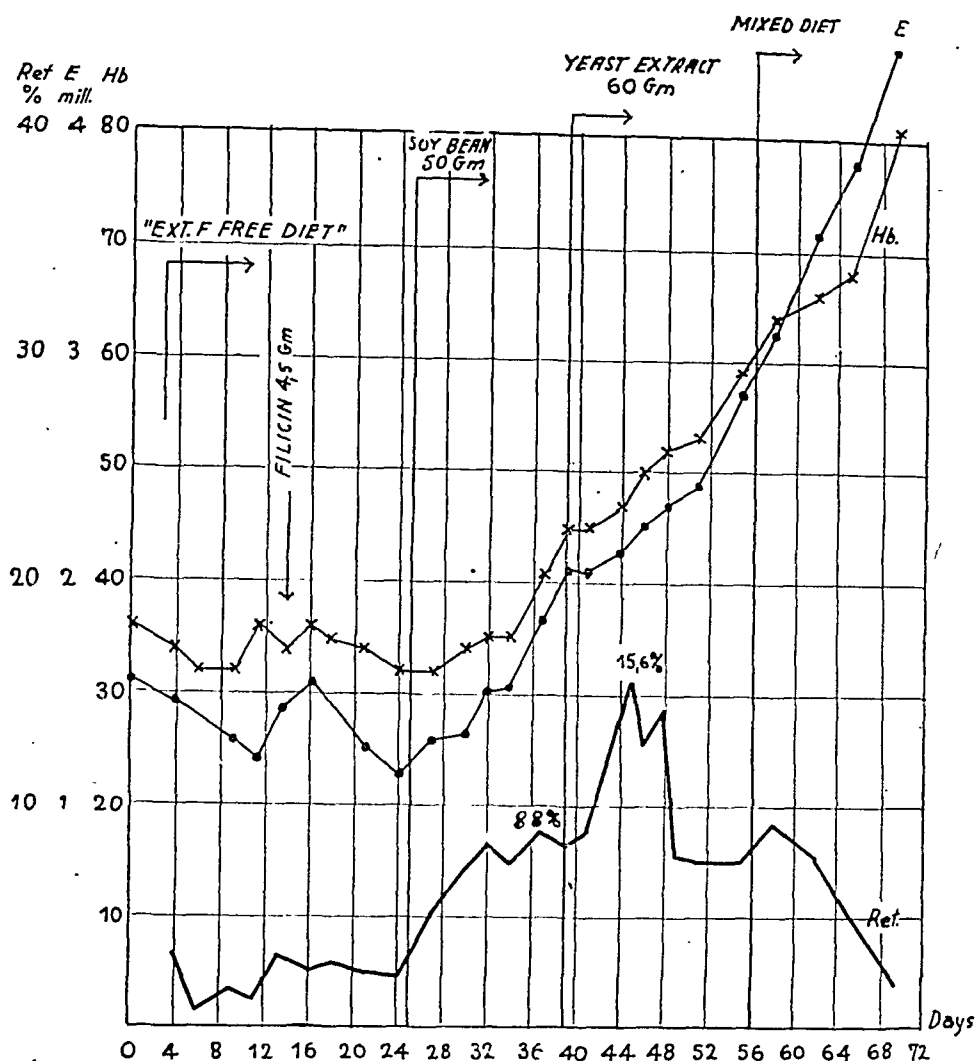


Fig. 12. Case 51.

From a clinical point of view it is of importance to affirm, that patients with pernicious tapeworm anemia, treated with the worm cure, should be given a diet particularly rich in animal protein if a satisfactory remission is to be attained.

Summary.

In patients with pernicious tapeworm anemia, who are given a diet consisting of carbohydrates, fat and vegetables and thus presumably poor in Castle's «extrinsic factor», blood remission fails

Blood picture on admission.

Blood picture on admission.

Case	Sex	Age	Hgb. (Sahli)	R.B.C.	Colour index	Platelets	W.B.C.	Differential count (per cent)							Nucleated R.B.C./200 W.B.C.	Icterus index
								Basophils	Eosinophils	N., juvenile	N., rod shaped	N., segmented	Lymphocytes	Monocytes		
40	f.	26	41	1,672,000	1.20		1800	—	—	—	1.0	68.5	26.5	4.0		1: 7
41	m.	41	39	1,220,000	1.63	47,700	2400	—	1.0	—	1.0	54.0	40.0	4.0		1: 7
42	m.	32	32	1,380,000	1.14	19,320	2800	1.0	5.0	—	—	61.0	32.0	1.0		1: 6
43	m.	33	30	1,537,000	1.00		2300	—	5.0	3.0	3.0	55.0	31.0	3.0	14	
44	m.	23	47	2,440,000	0.98	165,900	4700	3.0	1.0	—	1.0	65.0	27.0	3.0		
45	m.	36	36	1,320,000	1.38		3000	—	5.0	—	1.0	41.0	50.0	3.0	4	1: 8
46	m.	20	36	1,770,000	1.00	92,000	2700	—	2.0	—	1.0	46.0	45.0	6.0	6	1: 7
47	m.	23	58	3,190,000	0.91	114,800	4600	—	2.0	—	—	33.0	57.0	8.0	2	
48	m.	30	35	1,490,000	1.17		2500	—	3.0	—	1.0	54.0	41.0	1.0	6	1: 6
49	m.	27	32	1,630,000	1.00	22,610	1600	—	1.0	3.0	1.0	33.0	61.0	1.0	11	1: 11
50	m.	30	29	1,040,000	1.45	5,520	2000	—	1.0	—	—	45.0	53.0	1.0	1	1: 7
51	m.	27	36	1,560,000	1.13	4,566	4600	—	1.0	—	—	62.0	34.0	3.0	4	1: 7

to appear after the expulsion of the worm. After substances, rich in protein and probably containing the «extrinsic factor», have been added to the diet, the blood values, however, improve quickly. In this way remission has been caused by meat, milk, Hammarsten's caseine, commercial pepton, brewer's yeast and a concentrated yeast extract, as well as — to a lesser degree — by soy bean protein.

Cases.

The correctness of the diagnosis pernicious anemia was in all instances without any doubt, in spite of the fact that, due to war conditions, only the most important diagnostic procedures could be carried out. In all patients ova of *Diphyllobothrium latum* were observed at the beginning of the treatment. The worm cures were successful and after these ova were no longer observed in the stools. Only important positive data are given below. The Sahli-units are uncorrected.

Case 40. Maria Hospital. 274/41. Woman of 26 years. Fig. 1. Three years ago nephritis, face and feet swollen. Adnexitis for a couple of years. For 6 months pale, tired, nervous. Sometimes nose-bleeding.

Slight edema, both ankles. Blood pressure 130/80. Urine: no protein, no sediment. No fever. Diameter of R. B. C. (on admission): mean diameter 7.71μ , limits 3— 10μ . Histamine test (on admission): 47 ml/1 hour, HCl 30, TA 43, pH 1.9. — At the worm cure 22 mm of *Diphylobothrium latum* was expelled. Weight rose at the hospital from 40.1 to 42.8 kg.

Case 41. War Hospital No. 26. 5158/42. Soldier of 41 years. Fig. 2. For 10 years dyspeptic troubles, stools irregular. For a couple of months tired, sometimes an increased temperature. Increasing weakness and giddiness. Some enlarged lymph nodes on both sides of the throat (since childhood). The 5 first weeks some temperature and tendency to diarrhoea. In the beginning bleeding gums. Ewald-Boas (on admission): No free HCl, reaction acid to lakmus.

Case 42. War Hospital No. 26. 10433/43. Soldier of 32 years. Fig. 3. For 3 weeks increasing fatigue, dizziness, dyspnoea, sore tongue. Has been paler than usual for about 6 weeks.

Pale, subicteric. Tenderness over sternum. Tongue smooth. No fever. Ewald-Boas (on admission): no free HCl, TA 22. At the worm cure 20 m. of *Diphylobothrium latum* expelled.

Case 43. War Hospital No. 26. 634/41. Soldier of 33 years. Fig. 4. For 7 years chronic joint troubles. Has had worm for many years. Since 3 months ago increasing paleness and weakness. Tongue burning.

Left ankle and right knee slightly swollen and tender. Ache in the right shoulder. Heart somewhat enlarged. Soft systolic murmur. Small ulceration in the oral mucosa. Histamine test (on admission): 60 ml/1 hour, no free HCl, TA 5 much mucus; (on discharge) Ewald-Boas: 50 ml, no free HCl, TA 16. First two weeks fever. Constant troubles with the joints. At the worm cure 30 m of *Diphylobothrium latum* expelled.

Case 44. War Hospital No. 26. 6057/42. Soldier of 23 years. Fig. 5. For 3 months increasing weakness, dizziness, trembling. In the beginning sore throat.

Ewald-Boas (68th day): 50 ml., no free HCl. No fever. Weight rose from 61 to 65.5 kg. 10 m. of worm expelled.

Case 45. War Hospital No. 26. 5509/42. Soldier of 36 years. Fig. 6. Seen worm a year ago. For 4 months burning sensation in the abdomen and diarrhoea. Increasing fatigue.

Subicteric. Tenderness over sternum. Edge of tongue red and smooth. Heart: several premature beats. During the first 3 weeks a slight temperature. Weight rose from 66 to 73.7 kg. 34 m of worm expelled.

Case 46. War Hospital No. 26. 6148/42. Soldier of 20 years. Fig. 7. Has last seen worm in stools 1 $\frac{1}{2}$ years ago. Has never taken worm cure. For some months increasing giddiness, fatigue and paleness. For a couple of weeks sore throat and tongue.

Somewhat emaciated and pale. Tongue smooth and glistening. Ewald-Boas (60th day): Free HCl 30, TA 49. The first 3 weeks slightly sub-feverish. Weight rose from 55 to 64.3 kg.

Case 47. War Hospital No. 26. 6297/42. Soldier of 42 years. Fig. 8. Has never taken worm cure. For a couple of months tired and pale. Often diarrhoea. Has seen worm. Received 10, 7 and 5 days before admission liver injections (Heptomin, Medica). Blood picture 5 days before admission: Hgb 36, R. B. C. 1,580,000, W. B. C. 4200.

Pale and thin. No rise in temperature. Ewald-Boas (on discharge): Free HCl 19, TA 38. Weight rose from 57.1 to 63 kg.

Case 48. War Hospital No. 26. 7435/42. Soldier of 30 years. Fig. 9. 2 years ago tended for «anemia» at hospital for 3 weeks. Has never seen worm. For a couple of weeks fatigue and giddiness.

Tongue smooth. Eyelids swollen. Urine normal. The first three weeks fever ad 38.5° C. Ewald-Boas (on admission): 40 ml., no free HCl. TA 15. Weight rose from 69.2 to 73 kg. 20 m. of *Diphyllbothrium latum* expelled.

Case 49. War Hospital No. 26. 9137/43. Soldier of 27 years. Fig. 10. Since about 3 months increasing weakness and paleness, sore tongue and paresthesias in fingers. Some abdominal discomfort. Has seen worm in stools.

Pale, rather icteric. The first 5 days some fever. Tongue quite smooth. Spleen palpable on deep inspiration. Weight rose from 55.4 to 64.6 kg.

Case 50. War Hospital No. 26. 9730/43. Soldier of 3 years. Fig. 11. Pleurisy in 1938. For three months increasing fatigue, dyspnoea and dizziness. No dyspeptic troubles, stools regular.

Very pale. Tip of tongue glistening. Spleen not enlarged. During the first three weeks fever, usually not over 38° C. Ewald-Boas (on admission): no free HCl, TA 40, 64th day: free HCl 65, TA 81. At the worm cure 91 m. of *Diphyllbothrium latum* expelled. Weight rose from 61.6 to 68.2 kg.

Case 51. War Hospital No. 26. 9622/43. Soldier of 27 years. Fig. 12. For 4 months increasing weakness, paleness and heart palpitations.

Rather pale. The first 10 days fever ad 40° C owing to an acute suppurative otitis, which thereafter subsided. Ewald-Boas (66th day): free HCl 35, TA 51. Weight rose from 55 to 60.3 kg.

From the Medical Out-Patient Clinic of the Rigshospital, Copenhagen (Chief: Professor Eggert Møller, M. D.) and the Medical Department A of the Rigshospital, Copenhagen (Chief: Professor Carl Sonne, M. D.).

The Bilirubin Excretion Test as a Functional Liver Test. With Remarks on the Course of the Curve of the Serum Bilirubin.

By

TORBEN K. WITH.¹

(Submitted for publication July 26, 1943).

The bilirubin excretion test introduced by Eilboft (1927) is recommended by several investigators as a clinically valuable functional liver test, especially in chronic diseases of the liver. Its theoretical foundations are regarded as very clear, and apparently also clinical experience has shown that it can be useful (cf. Brøchner-Mortensen, 1935; Miller and Machella, 1940). As, however, it is only quite recently that the methods of serum bilirubin determination have become fully reliable (cf. With, 1942, 1943), and the investigations on bilirubin excretion tests as functional liver tests are all carried out with older, not fully reliable methods for determination of the serum bilirubin, a renewed investigation of this test is wanted.

As the new methods for determination of the serum bilirubin can be used also as micro-methods on cutaneous blood, it is further possible to follow the excretion curve of the serum bilirubin with frequent analyses on cutaneous blood, and in this way one might *a priori* suppose that evidence of importance might be found which

¹ The studies here presented were carried out with the aid of a grant from P. Carl Petersens Fund

either in cases of severe jaundice — in order to produce a rise reasonably great in proportion to the initial value of the serum bilirubin — or in cases without jaundice simply in order to investigate the relation between the dose and the rise in the serum bilirubin concentration.

All the serum analyses were performed with With's (1942, 1943) modification of Jendrassik and Gróf's (1938) method. The determinations on urine were carried out with With's (1942) modification of the same authors' method for urine.

A discussion of the theoretical foundation of the bilirubin excretion test will not be given here; the reader is referred to the comprehensive review by Brochner-Mortensen (1935). It is to be mentioned, however, that the idea of the test is that the injected bilirubin is eliminated from the serum only through the activity of the liver, and, accordingly, the retention of bilirubin will be an expression of the functional activity of the liver — at least with regard to its capacity for excretion of bilirubin.

The Patients Tested.

As seen from the tables, the tested patients consisted in 21 persons without any liver lesion, 5 patients with diseases which possibly could cause impairment of the liver function, 2 patients with obstructive jaundice without demonstrable impairment of the liver function, 19 cases of acute hepatitis and 16 cases of chronic or recurrent hepatitis. The diagnoses were made in the usual way, on the anamnestic data and clinical observations, supplemented by functional liver tests and certain other laboratory tests (determination of bilirubin in serum and urine, determination of urobilin in urine, Bauer's galactose test, determination of serum proteins, serum prothrombin, serum phosphatase, Takata-Ara reaction and counting of thrombocytes).

The Rise in Serum Bilirubin in Relation to Dose and Body Weight.

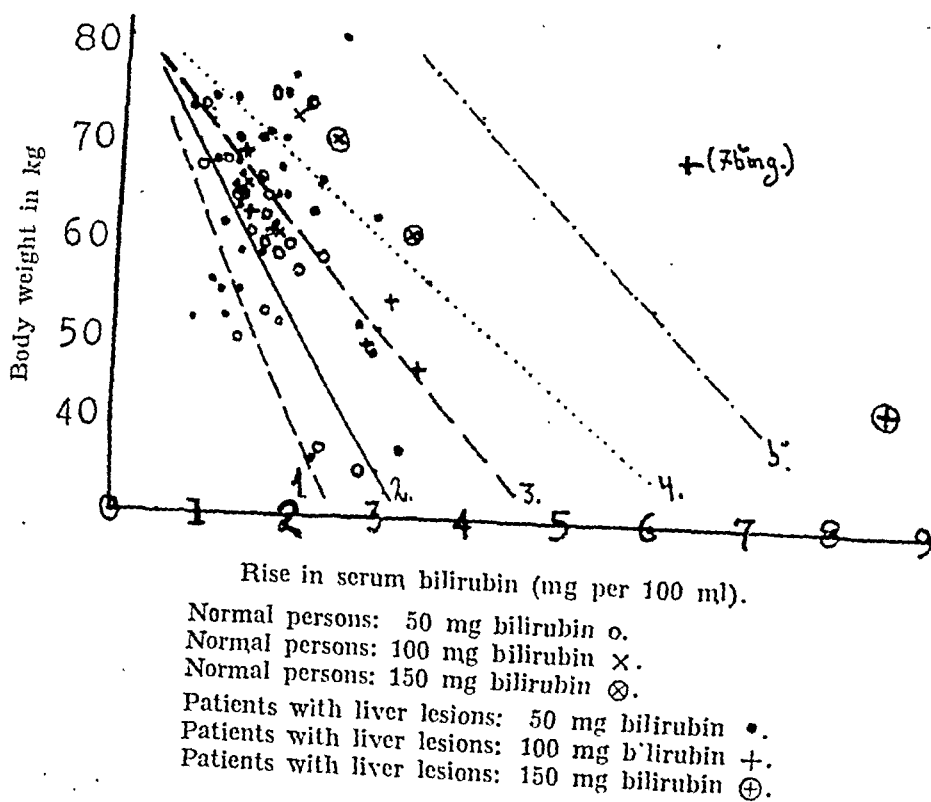
A priori it seems more consequent to vary the injected dose of bilirubin with the weight of the tested person but, for practical reasons, mostly a fixed dose (50 mg) is used, as the absolute rise in the serum bilirubin is thought to be only of secondary importance and the retention without relation to the injected dose.

The tables show that there cannot be any simple relation between the body weight and the rise of the serum bilirubin, and

this impression is further stressed by the graphical presentation of the observations (Diagram 1). With the exception that — for the dose of 50 mg — the greatest rises (above 2.5 mg per 100 ml) are found only in persons weighing less than 40 kg, the dispersion of the points is too great to be compatible with any particularly close relation between body weight and bilirubin rise. So, it seems to be correct to give a fixed dose of 50 mg regardless of body weight.

Diagram 1.

Rise in serum bilirubin in relation to body weight.



With larger doses — 75, 100 or 150 mg — the corresponding points are shifted towards the right side of the diagram. This shift, however, is not as pronounced as one would expect, as these points as a whole are not distinctly separated from the 50 mg. points — on the contrary, with a few exceptions all have 50 mg points all around them. One notes the remarkably high rise in the case with 75 mg (above 6 mg per 100 ml.).

It seems warrantable from Diagram 1 to conclude that the rise of the serum bilirubin concentration immediately after the intravenous bilirubin injection cannot be explained simply by the

mechanical mixing of the injected bilirubin with the circulating blood. To illustrate this more clearly lines are drawn in the diagram; these lines are constructed on the basis of the assumption that the injected bilirubin is mixed with the circulating blood plasma, and the amount of plasma — mean value and limits — calculated from the body weight.

The calculations of the amount of plasma from the body weight are based on the results obtained by Erin Madsen (1936) with the diphtheria antitoxin method — a method giving results in good agreement with the carbon monoxide method (cf. Madsen, p. 34). In normal males he found 7.55 ± 1.85 l. blood per 100 kg of body weight and in normal females 6.85 ± 1.36 , and within these limits proportionality between the body weight and the volume of circulating blood (cf. Madsen, p. 110). So, as there is a fairly good proportionality between body weight and blood volume, we have calculated the blood volume from the weight without taking notice of the height of the patients. For the sake of convenience we have used a common mean for men and women — 7.2 l. per 100 kg — and used the extreme upper and lower limits found by Madsen (*i. e.*, 9.40 and 5.01 l. per 100 kg.). In constructing the lines the bilirubin injected was imagined to be distributed evenly over the plasma phase of the circulating blood — reckoned as $\frac{2}{3}$ of the blood volume —, *i. e.*, 3.3, 4.8 and 6.3 l. per 100 kg for respectively minimum, mean and maximum blood volume. The line (1) to the extreme left of the diagram corresponds to the maximal blood volume (minimal bilirubin rise) after injection of 50 mg bilirubin; the next line (2) corresponds to the mean blood volume for 50 mg, and the next (3) to the minimum blood volume (maximum bilirubin rise) for 50 mg injected. Line 3 is practically identical with the line corresponding to the lower limit (maximum blood volume) for the dose of 100 mg and with the mean line corresponding to the dose of 75 mg. Line 4 illustrates the calculated mean rise for the dose of 100 mg and Line 5 the one for the dose of 150 mg.; the last line is practically identical with the upper limit for the dose of 100 mg.

One might think that the explanation of the finding of smaller values for the bilirubin rise than expected from the calculations — and this is the case especially for the larger doses — was a rapid diffusion of the bilirubin into the tissue fluids or a fixation of it to the circulating blood cells or fixed cells in close relation to the blood (*e. g.*, the reticulo-endothelial system). If this were the case to any great extent, however, one would not find the points corresponding to 50 mg bilirubin evenly distributed round their calculated mean line, as is really the case, but find the majority of them to the left of this line. Such a shift to the left, on the other

hand, is well pronounced in the case of the points corresponding to 100 and 150 mg in relation to their mean lines (Lines 4 and 5 respectively). But, the remarkably high rise corresponding to the single test with 75 mg goes in the opposite direction and is, by the way, difficult to understand; an analytical error is not probable, as the serial determinations during the test seem to show that the value of the rise cannot have been very much too high (The value after 5 min. was 10.8 that after 15 min. 10.7). The only way of explaining this remarkable rise seems to be the assumption of incomplete mixing of the bilirubin with the circulating plasma or an abnormally low blood volume in this particular patient.

In this connection it may further be stressed that for purely physical reasons one cannot assume a rapid diffusion of the injected bilirubin into the tissue fluids. For the injected bilirubin will immediately be bound to the serum albumin (Cf. Bennhold, Snapper and Bendien, Waldenström and Pedersen) and this fixation to the serum protein will prevent a rapid diffusion.

Diagram 1 shows further that there is no difference between the rise in the serum bilirubin in patients without a liver lesion and in patients with liver diseases; the great individual variation of the initial bilirubin rise seems not to be connected with the liver function. That several of the points for patients with liver diseases lie close together is only because of the performance of more than one test in the same patient in several such cases.

Also Bröchner-Mortensen (1935) found remarkably great variation in the rise of the serum bilirubin and was not able to give any explanation of it. He thought it possible that a varying amount of the bilirubin was oxidized before it reached the circulation; but this cannot by far explain the great variations, as only a small part of the bilirubin can be oxidized during the short time from the preparation of the solution to the injection. It also goes against this explanation that very nearly the same rise was found in the same patient in the cases where more than one test was performed (No. 25, 26, 31 and 38).

Variations in the amount of circulating blood in proportion to the body weight may explain a good deal of the variations in the rise, but hardly all of them. If this were the case, one would expect to find the points corresponding to the 50 and 100 mg doses distributed in the same way around their respective mean lines in Diagram 1; and this is not the case. The circumstance that the variations considerably exceed the extreme limiting lines calculated from the limits for the proportion of blood volume to body weight (cf. Diagram 1) also points to other etiologic factors besides variations in the amount of circulating plasma.

In this connection the experimental investigations of Dragstedt and Mills (1937) on dogs are of interest. In intravenous bilirubin tolerance tests these authors found a rise in serum bilirubin amounting only to 40 % of the values calculated from the plasma volume of the animals and the bilirubin dose injected. This discrepancy between the calculated and the observed rise was rather constant — contrary to the findings in our investigations. The bilirubin doses employed were 5—10 mg per kg body weight, *i. e.*, 5—10 times greater in proportion than the doses used by us. As we found a pronounced tendency to a lower rise than calculated in the cases with doses of 100 and 150 mg — in contrast to those with a dose of 50 mg, in which greater variations to both sides were observed — our findings for greater doses are in good agreement with those of Dragstedt and Mills. With rising doses, apparently, there seems to be a pronounced tendency towards a lower rise in the serum bilirubin than calculated from the blood volume.

Dragstedt and Mills were not able to find any reasonable explanation of why more than half of the injected bilirubin, so to speak, vanished from the circulation without leaving any trace. Their experiments, however, made it probable that the liver had nothing to do with it. Further, they did not believe that the reticulo-endothelial system played any essential part, but they did not reach final conclusions on this point.

Even when a satisfactory explanation of the great variations of the bilirubin rise and the disappearance of more than half of the injected bilirubin from the circulation in the case of great doses is lacking, the mere knowledge of these facts is of great importance in the valuation of the bilirubin tolerance test as a functional liver test. As the rise, the value of which is of essential importance to the calculation of the retention per cent, is subject to considerable variation, depending to a great extent on unknown factors and without connection with the liver function, one cannot say that the theoretical foundation of the bilirubin tolerance test as a functional liver test is very clear or simple. One is, on the contrary, compelled to say that if this test is to be used as a functional liver test, it must be entirely on empirical foundation.

The Course of the Bilirubin Tolerance Curve.

As greater variations in the serum bilirubin concentration shortly after the injection might take place which would influence the rise and the per cent of retention observed, the variations of the serum bilirubin during the first 15 minutes after the injection were estimated in a number of cases (Table 1). The blood samples were

Further, from Table 1 it is evident that the bilirubin rise as determined by one sample in the period of 3—5 minutes after the injection and one before the injection cannot be regarded as giving a precisely defined value. We have to reckon with variations of about 10 per cent if the time for the taking of the sample varies about one minute — as may very well be the case in practice. So the calculation of the retention percentage can be only an approximation. At any rate we have to reckon with rounded figures, and a sharp border between normal and pathologic values may hardly be drawn.

The curves are presented in the Diagrams 2—4 and given with the same numbers as used in Tables 2—5, which also give

Table 2.

Bilirubin Tolerance Tests on Patients without Liver Lesions.

No.	Sex.	Age in years	Height in cm	Weight in kg	Diagnosis	Serum bilirubin (mg per 100 ml)			Rise.	Retl.	Retention %
						Before	After 5 min.	After 180 min.			
1	Female	29	150	48	Nervosismus	0.36	1.77	0.68	1.41	0.32	22
2	Female	44	149	53	Neurosis cordis	0.20	2.26	0.63	2.06	0.43	21
4	Male	11	136	35	Enuresis nocturna	0.41	3.08	0.53	2.67	0.12	5
5	Female	13	142	37	Nihil	0.26	2.52	0.59	2.26	0.33	15
7	Male	30	168	65	Uretherolithiasis	0.37	2.03	0.70	1.66	0.33	20
8	Female	28	153	51	Nervosismus	0.75	2.42	1.16	1.67	0.41	25
9	Male	19	172	75	Nihil	0.85	2.50	1.20	1.65	0.35	21
10	Male	21	163	68	Physiological hyperbilirubinemia	1.22	2.31	1.16	1.09	<0	<0
11	Male	24	167	68	Neurosis cordis	0.78	1.90	0.95	1.12	0.17	15
12	Female	21	167	60	Nervosismus	0.30	1.79	0.38	1.49	0.08	5
13	Male	18	162	58	Chronic constipat.	0.41	2.74	0.42	2.33	0.01	<1
14	Male	52	170	67	Canchrophobia	0.95	1.81	0.83	0.86	<0	<0
15	Male	30	164	58	Lumbago	0.49	2.43	0.39	1.94	<0	<0
17	Male	51	170	74	Gastritis chronica	1.46	3.49	1.75	2.03	0.29	15
18	Male	39	162	57	Colitis chronica	0.97	2.82	0.96	1.85	<0	<0
19	Male	54	161	67	Ulcus duodeni	0.54	2.04	0.59	1.50	0.05	3
20	Female	14	144	38	Nihil	0.53	3.81	1.01	2.28	0.48	21
21*	Female	21	173	64	Gastritis acuta	0.58	1.91	0.72	1.33	0.14	10
22*	Female	20	159	60	Nervosismus	0.36	2.12	0.58	1.76	0.22	13
23*	Male	29	159	72	Nervosismus	0.72	2.72	0.89	2.00	0.17	9
24**	Male	32	171	64	Gastritis chronica	0.52	2.93	1.02	2.01	0.50	21

Dose: Generally 50 mg bilirubin; but in the cases marked * 100 mg and in the case marked ** 150 mg.

Table 3.

Bilirubin Tolerance Tests on Patients with Possible Liver Lesion.

No.	Sex.	Age in years.	Height in cm.	Weight in kg.	Diagnosis	Serum bilirubin (mg per 100 ml)			Rise.	Rest.	Retention %
						Before	After 5 min.	After 180 min.			
3	Female	47	154	74	Pancreatitis ac.	0.63	2.05	1.14	1.42	0.51	36
6	Female	19	165	66	Graviditas m. II	0.20	1.87	0.34	1.67	0.14	9
35	Female	34	157	51	Sprue	0.21	2.17	0.77	1.96	0.56	28
16	Male	49	165	68	Alcoholismus chr.	0.58	2.24	1.10	1.66	0.52	30
58	Male	46	178	67	Alcoholismus chr.	1.75	4.02	2.08	2.27	0.33	14
53**	Male	37	171	60	Obstructive jaundice. Stricture papillae Vateri.	9.90	13.3	10.7	3.40	0.80	22
63	Female	20	155	50	Cholelithiasis	0.50	2.36	0.75	1.86	0.25	14

Dose: Generally 50 mg bilirubin; but in the case marked ** 150 mg.

brief clinical data on the cases as well as the serum bilirubin values before the injection, 3—5 minutes and 5 hours after the injection. Generally, the curves may be described as consisting of an ascending part the first minutes after the injection (which is omitted in the graphs) and then a descending part which in the first 30—60 minutes is comparatively steep and later flattens to a line parallel with the horizontal axis; in some cases the last part of the curve may show a slight rise. Apart from these general features, however, the curves differ widely. We have attempted — without success — to consider them as different expressions for a common principle; neither taking the logarithm along one axis nor both axes tended to balance the differences.

The Result of the Bilirubin Excretion Test in Normals.

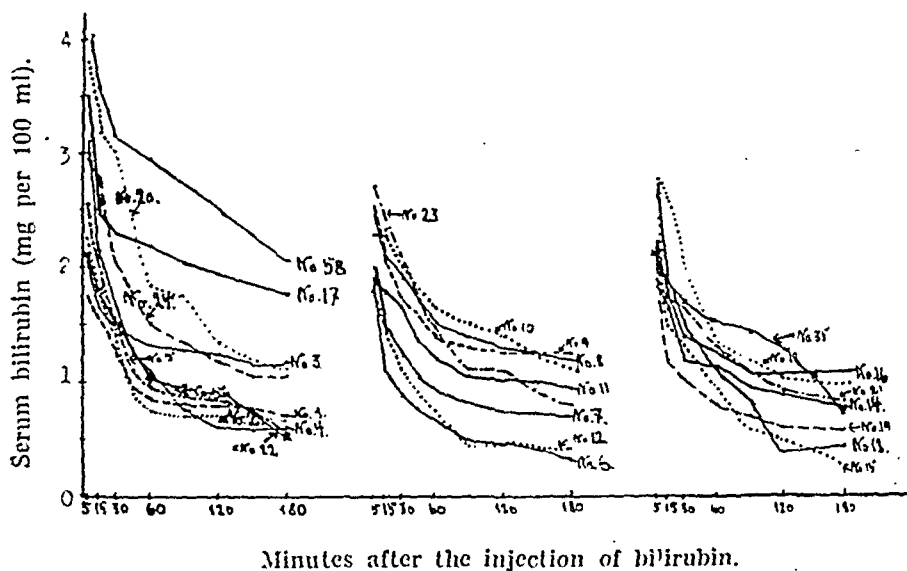
As the curves vary so much (Diagrams 2—4) and about to the same extent in the absence and presence of liver lesion, no conclusions may be drawn as to the liver function from the form of the curves. So we have only the calculation of the retention as an expression for the liver function. Table 2 shows the results of the test in 21 persons without any liver lesion, and Table 3 gives the corresponding values for 5 persons with a possible liver lesion and 2 cases of obstructive jaundice without demonstrable damage to the liver.

The percentage of retention 3 hours after the injection varied between 0 and 25 in the 21 normals with a mean value of 11.7 (calculated by reckoning all values below 0 equal to 0). Of the 21 subjects 8 showed values up to 5 %, 15 values up to 15 %, and 17 values up to 20 %; only 4 cases showed values between 20 and 25 %.

The percentage of retention 2 hours after the injection varied between 0 and 33, mean value 16.2 %. 4 cases showed up to 5 %, 8 showed up to 15 %, 10 up to 20 %, 18 up to 25 %; and 3 over 25 %.

Diagram 2.

Bilirubin tolerance tests in normal subjects and persons without ascertained damage to the liver.



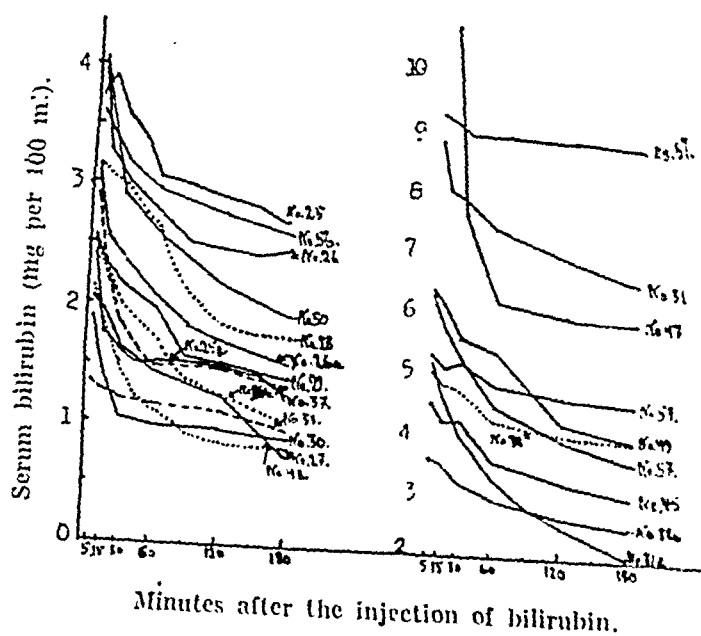
The percentage of retention one hour after the injection varied between 19 and 47, mean value 33.9 %. 3 cases showed up to 20 %, 5 up to 25 %, 9 up to 30 %, 12 up to 35 %, and 17 up to 40 %.

The percentage of retention $\frac{1}{2}$ and $\frac{1}{4}$ hour after the injection will not be discussed here, as they cannot be expected to be of much use in distinguishing normal cases from pathologic, because the values in the first reach 76 %, in the latter 95 %. The late retention after the injection will naturally be more suitable, as here the normal values are lower, *i. e.*, the difference between normal and pathologic values may then be more pronounced than when the percent of retention is determined earlier. So, theoretically it would be preferable to use the percentage of retention after 4 hours, but this would add yet another hour to the already long fasting necessary for the test; and this is inconvenient, at least to ambulant patients.

The percentages of retention found by us in persons without liver damage lie somewhat above those observed by previous authors who all set the upper normal limit at 15 % and find the greater part of the values considerably lower (Bröchner-Mortensen; Miller and Machella). This divergence is probably due to differences in the methods of serum bilirubin analysis employed. So, one has to assume that all the serum bilirubin concentrations reported in earlier investigations have been too low (cf. With, 1942, 1943)

Diagram 3.

Bilirubin tolerance test on patients with acute hepatitis.



owing to the precipitation of serum proteins inevitable with the analytical methods used. Further, it is probable that the first value after the injection has been found relatively higher than the value before and that 3 hours later, as the injected bilirubin is transformed into «indirect» bilirubin in the serum, and «indirect» bilirubin is adsorbed by the precipitated protein in a far lesser degree than «direct» bilirubin (v. d. Bergh, 1918). A relatively high value immediately after the injection, however, is the same as a relatively great rise without similar increase in the rest, *i. e.*, a relatively low percentage of retention. In this way at least a good deal of the difference in retention percentages may be explained.

In order further to illustrate the values found by earlier authors, some figures may be cited: Harrop and Barron (1931), employing Ernst and Förster's method in 12 normal subjects, found the value 0 % in 9, and 0—5 % in the others. Brochner-Mortensen (1935) found among 25 normal subjects 0 in 10, up to 5 % in 15, up to 10 % in 21, and only in 4 cases 10—15 % (Heilmeyer and Krebs's method). It is also of interest that Harrop and Barron in several cases of anemia found values just as high as in diseases of the liver.

Table 3 shows that higher values may be found in some patients without established liver disease than in normal persons (up to 36 % in our little material of such conditions). The two cases of obstructive jaundice, however, gave values within normal limits.

The Result of the Bilirubin Excretion Test in Patients with Diseases of the Liver.

19 cases of *acute hepatitis* were tested, the 11 in the icteric stage — among which two with severe jaundice — the remainder shortly after the disappearance of clinical jaundice; several were tested both during jaundice and later. The results are seen from Table 4, the full curves are given in Diagram 3. The percentages of retention showed the following distribution: 7 cases up to 5 %, 8 cases up to 15 %, 13 cases up to 25 %, and 6 cases between 25 and 55 %; when more than one test was performed, the values reckoned here are those obtained in the first test. The mean value is 20 % (11.7 % for the normals).

According to Table 4, there does not seem to be any closer correlation between the percentage of retention and the gravity of the clinical condition. Case 59, which was clinically mild, showed a retention of 47 %, while Case 47, which was so severe that the death of the patient was feared, showed only a value of 18 %. Further, the moderate Case 51 showed the highest value found in the patients with *acute hepatitis* — 55 % — at a stage with rather pronounced jaundice and bilirubinuria. Moreover, it is to be noted that two cases of *neonarsphenamine icterus* in puerperal women (Case 28 and 48) both showed the retention 0 %.

Considering the cases in which more than one test was performed during the period of clinical observation, Case 25 showed a fall in the percentage of retention (37 %—18 %) parallel to the ame-

Table 4.

Bilirubin Tolerance Tests on Patients with Acute Hepatitis.

No.	Sex.	Age in years	Height in cm	Weight in kg	Remarks	Serum bilirubin (mg per 100 ml)			Rise.	Rest.	Retention %
						Before	After 5 min.	After 180 min.			
25	Male	33	167	58	Mild case	2.07	3.72	2.67	1.65	0.60	37
25a	Male	33	167	58	Same case 1 week later	0.96	2.39	1.21	1.43	0.25	18
26	Male	28	170	64	Moderate case	2.18	3.97	2.42	1.79	0.24	13
26a	Male	28	170	64	Same case 9 days later	1.34	3.15	1.48	1.81	0.14	8
26b	Male	28	170	64	Same case 19 days later	0.82	2.56	1.02	1.74	0.20	12
27	Female	34	160	66	Mild case	0.81	2.13	0.82	1.32	0.01	> 1
28	Female	26	159	64	Neocarsphenamine jaundice; puerperium	1.84	3.15	1.72	1.31	< 0	> 0
29	Female	16	162	61	Mild case	1.38	2.56	1.38	1.18	0	0
30	Female	23	168	55	Mild case	0.80	1.86	0.85	1.08	0.05	5
31	Female	13	158	47	Pronounced case; bilirubinuria	5.86	8.78	6.52	2.92	0.66	23
31a**	Female	13	158	47	Same case 1 week later	2.28	5.12	2.02	2.84	< 0	< 0
37	Male	20	171	63	Mild case	1.17	2.89	1.27	1.72	0.10	6
38	Male	45	173	70	Pronounced case	3.49	5.00	3.94	1.51	0.45	30
38a	Male	45	173	70	Same case 12 days later	2.21	3.57	2.54	1.36	0.33	24
39	Female	35	163	74	Mild case	0.69	1.34	0.94	0.65	0.25	37
45	Male	56	176	62	Mild case	2.26	4.50	2.98	2.24	0.72	32
47*	Male	39	174	69	Grave case	4.64	10.8	5.82	6.16	1.18	18
48	Female	18	169	52	Mild case. Mapharsene jaundice; graviditas m. VIII	0.79	2.06	0.74	1.27	< 0	< 0
49	Male	27	178	62	Mild case	3.50	6.36	3.96	2.86	0.46	16
50	Female	16	157	50	Mild case	1.30	4.09	1.88	2.79	0.58	21
51***	Male	22	180	64	Moderate case; bilirubinuria	7.96	9.28	8.69	1.32	0.73	55
56	Female	36	145	51	Mild case	2.69	3.58	2.56	0.89	< 0	< 0
57**	Female	29	153	53	Moderate case	3.23	6.30	3.52	3.07	0.29	10
59	Female	38	154	54	Mild case	3.85	5.26	4.50	1.41	0.65	47

Dose: Generally 50 mg bilirubin intravenously; but 75 mg in the case marked *, 100 mg in the cases marked ** and 150 mg in the case marked ***.

loration of the clinical condition and Case 31 showed similar features (23%—0%); in the latter the percentage of retention became 0 when the serum bilirubin was not yet normal (2.28 mg per 100 ml) a finding indicating that the percentage of retention cannot be an ideal expression for the capacity of the liver for bilirubin excretion. Also Case 38 showed a little decrease parallel to the subsiding of the jaundice (30%—24%; serum bilirubin 3.49—2.21 mg per 100 ml.). Case 26, however, showed constant values (13%—8%—12%) during the subsiding of the jaundice (serum bilirubin 2.18—1.34—0.82 mg per 100 ml). It is further to be noted that the Cases 31 and 36 showed the retention 0 with increased serum bilirubin concentration (above 2 mg per 100 ml), and that the two cases with pronounced icterus and bilirubinuria showed high values for the retention.

The influence of *bilirubinuria* on the result of the test was investigated in some cases in which the bilirubin output in the urine during the test was determined (Case 31, 46 and 51).

In Case 31 (dose 50 mg.) a total of 4.0 mg bilirubin was found in the urine from the 3 hours of the test, in Case 46 (dose 150 mg) 5.2 mg, and in Case 51 (dose 150 mg) 2.5 mg. In Case 31, representing by far the greatest excretion in proportion to the injected dose, one can calculate the percentage of retention which would probably have been found if bilirubinuria had been absent. Here the body weight was 47 kg and accordingly the amount of circulating blood plasma about 2.2 l.; the 4 mg excreted with the urine would then have given an increase in the concentration of ca $4/22 = 0.18$ mg per 100 ml and therefore an increase in the «rest» of the same magnitude at the highest. The rest therefore would at the most have amounted to 0.84 instead of the 0.66 observed, and the percentage of retention to 29 % instead of 23 % (the rise is not affected by the excretion with the urine). In the two other cases the retention was so great that the additional augmentation that may be calculated in the same way would be without significance.

So we see that there is no reason for considering the test useless in the presence of bilirubinuria; the decrease in the percentage of retention caused by the bilirubinuria is really only a few per cent and without real significance.

The conclusion of our investigations on acute hepatitis must be that the test here does not yield results of any clinical value; the percentage of retention does not vary parallel with the liver function in acute hepatitis, as it often is very low in spite of hyperbilirubine-

Table 5:

Bilirubin Tolerance Tests on Patients with Chronic Hepatitis.

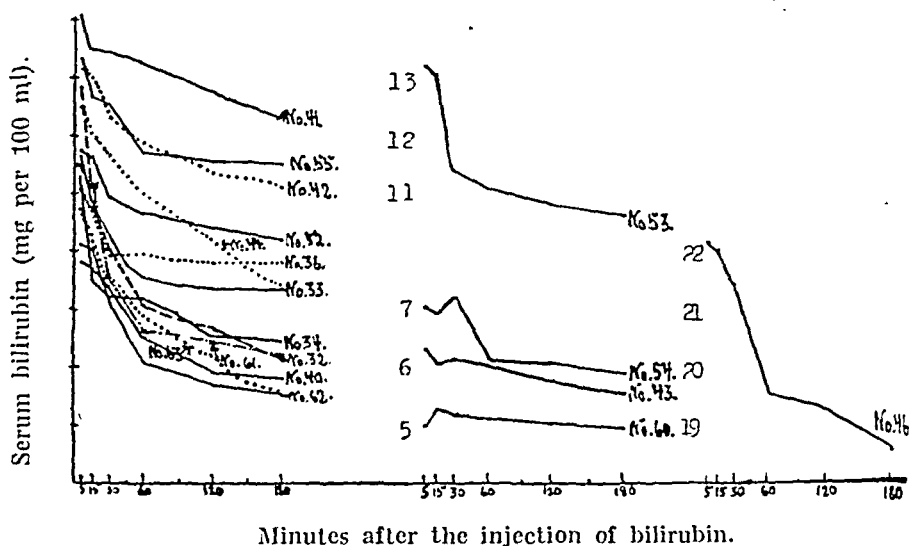
No.	Sex.	Age in years	Height in cm	Weight in kg	Remarks	Serum bilirubin (mg per 100 ml)			Rise.	Falt.	Retention %
						Before	After 5 min.	After 180 min.			
32	Male	55	175	81	Permanent and pronounced increase in the galactose excretion test.	0.98	3.43	1.09	2.45	0.11	5
33	Male	58	174	65	Hepatic cirrhosis + pernicious anemia (properly treated)	1.53	2.82	1.66	1.29	0.13	10
34	Female	50	163	70	Hepatic cirrhosis; marked ascites; pronounced hypoproteinemia.	0.81	2.65	1.20	1.84	0.39	21
36	Male	52	165	74	Hepatic cirrhosis; chronic alcoholism.	1.28	2.52	1.90	1.24	0.62	50
40	Female	58	165	68	Case of several years duration; palpable liver; urobilinuria	0.77	1.90	0.91	1.13	0.14	12
41*	Male	65	170	68	Hepatic cirrhosis; chronic alcoholism	2.69	4.04	3.16	1.35	0.47	35
42	Male	45	173	70	Persistent hyperbilirubinemia after acute hepatitis.	2.21	3.57	2.54	1.36	0.33	24
43	Male	34	180	77	Grave case. Very pronounced urobilinuria. Terminated later in hepatic coma.	4.41	6.30	5.48	1.89	1.07	57
44	Male	53	171	75	Hepatic cirrhosis; chronic alcoholism	1.59	3.25	1.70	1.66	0.11	7
46**	Female	40	155	43	Pronounced jaundice of more than 6 months' duration; bilirubinuria	13.6	22.2	18.5	8.6	4.9	56
52	Female	19	165	55	Palpable liver; urobilinuria.	1.67	2.88	2.10	1.21	0.43	35
54*	Male	62	169	46	Jaundice and steatorrhea of over 3 months' duration	3.60	7.08	5.90	3.48	2.30	58
55	Female	41	159	71	Palpable liver; pronounced thrombopenia	2.16	3.69	2.75	1.53	0.59	59
60	Male	33	176	74	Chronic hepatitis? Physiologic hyperbilirubinemia?	3.95	4.96	4.94	1.01	0.99	99
61	Female	14	147	36	Recurrent attacks of acute hepatitis	0.25	2.75	1.09	2.50	0.85	34
62	Male	26	172	60	Recurrent attacks of acute hepatitis	0.35	2.03	0.75	1.68	0.40	24

Dose: Generally 50 mg of bilirubin intravenously, but 100 mg in the cases marked *, and 150 mg in the case marked **.

mia; a parallelism to the histological state of the liver parenchyma seems also excluded, as Iversen and Roholm (1939), Krarup and Roholm (1941) and Roholm, Krarup and Iversen (1942) in their investigations on biopsy of the liver have shown that even light cases of hepatitis show rather pronounced histopathological changes in the liver several months after the disappearance of jaundice.

In 16 cases of *chronic hepatitis* the bilirubin excretion test was employed. The results are given in Table 5 and Diagram 4. The per-

Diagram 4.
Bilirubin tolerance tests in patients with chronic hepatitis.



centages of retention after 3 hours were as follows: None under 5%, 4 between 5 and 15 %, 7 up to 25 %, 9 over 25 %; the values varied between 5 and 99 % with the average value of 30 %. Thus there is a pronounced difference from the distribution of the normal material, although about 50 % of the cases show values within the normal limits; still, these values within the normal limits fall most often in the higher part of the normal interval. So, the test seems able to yield some information of value in the case of chronic hepatitis.

Brief clinical remarks on the cases are found in Table 5. Cases 43 and 46 were severe and showed a retention above 50 %. In general, however, no parallelism is to be expected between the gravity of a case and the size of the retention, as for example Case 60 with a retention of 99 % was a very mild case with subicterus as the only symptom. Still, this case was somewhat difficult to diagnose, as chronic hepatitis and »physiological hyper-

bilirubinemia» (also called »icterus intermittens juvenilis») seemed about equally probable; but as the serum bilirubin showed the high value of over 4 mg per 100 ml and the retention was near 100 % in the excretion test, the diagnosis of chronic hepatitis seemed the more likely. As all other functional liver tests were normal in this case, apart from a slight urobilinuria which could not be regarded as definitely pathological, it is evident that the bilirubin excretion test — giving here the extremely high retention per cent of 99 — cannot be a very good expression for the liver function in general. Cases 61 and 62 were instances of recurrent acute hepatitis in which no signs of chronic hepatitis could be demonstrated; they both showed low retention percentages and low serum bilirubin concentrations.

It is to be emphasized that we deliberately have avoided a detailed discussion of the relation of the bilirubin excretion test to other functional liver tests, as the results of the various functional liver tests according to our experience are so variable that a better idea of the value of a test may be gained by considering it in relation to the total clinical picture than in relation to other functional liver tests. By the total clinical picture we understand the case history together with the clinical observations and the functional tests performed. Several of our cases presented so grave a clinical picture that the simple clinical observation was quite sufficient to show the presence of severe impairment of the liver function. Unfortunately the lack of space excludes a detailed account of the case histories.

Summary.

The bilirubin excretion test (v. Bergman—Eilbott) was investigated with reliable analytical methods (cf. With, 1942, 1943), and analyses were performed at short intervals through the duration of the test (3 hours). The resulting curves showed no characteristic variations, however, and were of no clinical significance. The theoretical foundation for the use of the bilirubin excretion test (the retention percentage) as an expression for the liver function is not clear, as, *e. g.*, the rise in serum bilirubin after the injection varies greatly under the influence of unknown factors. It is shown that the test can be used equally well in the presence and absence of bilirubinuria if only sufficiently large doses are injected. The test is tried out on a number of normal individuals, patients with acute hepatitis and patients with chronic hepatitis; and it is shown that

REVUE DES LIVRES.

University of California Hospital formulary and compendium of useful information. University of California press. Berkeley and Los Angeles, 1941. 270 pag. Price: \$ 2.00.

A most useful pocket book. The purpose is to provide information, particularly with respect to drugs and chemicals, but the book contains much more. The material has been brought together by a large committee of university professors and other prominent men of science. From the contents I may mention rules for prescription writing, a chapter on buffered and isotonic solutions with a rapid method for calculating isotonic solutions, chapters on drugs for diagnostic purposes, on endocrine preparations, vaccines, serums, antitoxins, skin test reagents, vitamins, X-ray examinations and consultations. The book ends with an excellent chapter of about 70 pages on laboratory and clinical procedures.

This compendium is the best of its kind that I have met with.

I. Holmgren.

Ouvrages envoyés aux Acta medica Scandinavica.

Carl Henry Alström: Über Gewichtsschwankungen bei Geisteskranken. 131 S. Acta psychiatrica et neurologica, supplementum XXVI. Ejnar Munksgaard, Copenhagen, 1943.

From the 1st Medical Department (Chief, Professor Gotthard Söderbergh, M. D. †) and the Röntgen Diagnostic Department (Chief, Gösta Runström, M. D.) of Sahlgren's Hospital, Gothenburg (Sweden).

X-ray investigation of the gall-bladder in pernicious anemia.

By

TORSTEN LINDQVIST, M. D. and GUNNAR SOHRNE, M. B.

(Submitted for publication August 19, 1943).

Introduction.

The following observation gave rise to this investigation.

E. J., factory-hand, born in 1884, was admitted to the 1st surgical department of Sahlgren's Hospital on May 16th, 1940, being suspected of cancer of the stomach with metastases in the liver. He had felt unusually tired for some months and during the last month observed that the urine had become dark. The usual clinical examination revealed nothing pathological with regard to the heart, the lungs, the abdomen or the blood pressure. There was a slight yellowish discolouration of the skin and the sclerae. The investigation of the blood serum showed an increase of the icteric index, 19 according to Meulengracht's method. The tests of urobilin and urobilinogen in the urine were positive.

The x-ray investigation of the stomach and duodenum proved negative, as also was röntgenological examination of the gall-bladder region without previous administration of dye. After oral administration of tetraiodophenolphthalein the gall-bladder did not outline with dye. As a hepatitis with so slight an icterus gives a normal filling, an obstruction was deemed existant and an operation was decided upon.

This, however, had to be postponed owing to an anaemia prevailing with hemoglobin according to Autenrieth of 55 and 2 million red blood corpuscles. Blood transfusions and the administration of iron followed but did not lead to an improvement of the blood values, and the patient was admitted to the first medical department on the 10th of June, 1940.

A sternal puncture was performed on the 11th of June. The bone marrow was found to be rich in megaloblasts. As in addition the blood picture showed a high colour index and some neurological signs were present, the diagnosis of pernicious anemia was considered certain. Liver preparation injections were given, and the blood values improved rapidly. On the 25th July the hemoglobin value was 83 while the number of the red blood corpuscles was 3.6 millions.

X-ray investigation of the gall-bladder after oral administration of tetraiodophenolphthalein was now repeated. It was filled with dye, round in shape and showed no signs of concretions. After a fatty meal it was emptied in a normal way.

How was one to explain the difference between the results of the two investigations?

There were two possibilities. Either there had been at the first investigation an obstruction causing the gall-bladder to fail to fill with dye, which obstruction, quite independent of the pernicious anemia, had subsequently disappeared. Or again, some change had occurred in connection with the patient's pernicious anemia that had made it impossible for the gall-bladder to outline with dye while normal conditions in this respect coincided with the improvement of the anemia after treatment.

Which explanation was the right one, could not be settled by this single case. Literature on the subject did not furnish us with the required information at first. We therefore decided to make x-ray investigations of the gall-bladder in a great number of cases with pernicious anemia and various blood values.

After these investigations had gone on for some time, we found a paper by Bartsch (1) dealing with this problem. He had made 33 investigations of the gall-bladder of patients with pernicious anemia. In 12 investigations affecting patients with red blood corpuscles ranging from 1.11 million to 2.21 million he found no filling of the gall-bladder after oral administration of tetraiodophenolphthalein while in 17 investigations in cases with red blood corpuscles from 2.4 to 4.6 million he obtained a normal outlining with dye. Two cases, one with 3.6 million red blood corpuscles and the other with 4.62 million, had cholelithiasis. In one case with 3.6 million red blood corpuscles no filling of the gall-bladder resulted, no explanation for this could be found by Bartsch.

Thus, according to his investigation, cases of pernicious anemia with a number of red blood corpuscles amounting to less than 2.2—

2.3 million do not fill the gall-bladder after oral administration of dye, whereas those with a higher number of red blood corpuscles practically always give normal findings whenever gall-stones or any other obstructions of the ductal system are not present.

When we got to know of the investigation by Bartsch our own investigations had already given other results, and we decided to proceed with our researches.

Results.

The results of our investigations are given in table 1 and table 2.

Table 1.

Case number	Sex	Journal number ¹	Date of investigation	Hemoglobin	Red blood corpuscles	X-ray of the gall-bladder	Remarks
1.	f.	M. P. 1489/40	3. 1. 41	50	1.6 mill.	+ ²	
2.	f.	M. I. 344/41	15. 2. 41	43	1.7 »	+	
3.	f.	M. I. 346/41	18. 2. 41	64	2.6 »	+	
4.	m.	M. II. 435/41	30. 4. 41	69	3.9 »	+	
5.	f.	M. II. 503/41	29. 4. 41	46	1.9 »	+	
6.	f.	M. II. 532/41	5. 5. 41	41	1.7 »	+ ¹	
7.	f.	M. II. 543/41	7. 5. 41	76	3.8 »	+	
8.	m.	M. I. 731/41	7. 4. 41	46	1.8 »	+	
9.	f.	M. I. 1014/41	15. 5. 41	48	1.6 »	+	
10.	f.	M. I. 1251/41	17. 6. 41	58	2.4 »	+	
11.	f.	M. I. 32/42	12. 1. 42	54	2.0 »	+	
12.	m.	M. I. 223/42	2. 2. 42	30	1.0 »	+	
13.	m.	M. I. 242/42	3. 2. 42	34	1.1 »	+	
14.	m.	M. I. 1035/42	23. 5. 42	50	1.6 »	(+)	
			22. 6. 42	80	3.8 »	(+)	
15.	f.	M. I. 1353/42	2. 7. 42	44	1.6 »	+	
16.	m.	M. I. 2192/42	6. 11. 42	51	2.2 »	+	
17.	f.	M. I. 106/43	21. 1. 43	73	3.0 »	+	Stones in the gall-bladder.

¹ M. O. = Medical outpatient's department. M. I. = First medical department.

M. II. = Second medical department

² + = normal filling of the gall-bladder.

— = no

(+) = the gall-bladder is filled with dye, but only a faint shadow is visible.

Table 2.

Case number	Sex	Journal number	Date of investigation	Hemoglobin	Red blood corpuscles	X-ray of the gall-bladder	Remarks
18.	m.	M. I. 1077/40	23. 5. 40	50	1.9 mill.	—	Stones in the gall-bladder. No history of cholelithiasis.
			25. 7. 40	83	3.6 »	+	
19.	f.	M. I. 1714/40	5. 10. 40	43	1.8 »	—	
20.	f.	M. O. 76/41	17. 1. 41	50	1.6 »	—	
			7. 2. 41	53	2.0 »	+	
21.	f.	M. I. 22/41	27. 1. 41	56	2.5 »	—	
22.	m.	M. I. 847/41	2. 5. 41	58	2.7 »	—	
23.	f.	M. I. 1228/41	16. 6. 41	55	2.2 »	—	
			28. 4. 43	71	3.4 »	—	
24.	f.	M. I. 1246/41	16. 6. 41	55	1.8 »	—	
25.	f.	M. I. 2342/41	29. 11. 41	43	1.2 »	—	
			18. 12. 41	79	3.1 »	+	
		495/43	8. 3. 43	36	1.3 »	—	
			26. 3. 43	66	3.0 »	+	
26.	m.	M. I. 510/42	6. 3. 42	45	1.6 »	—	Many year's history of cholelithiasis.
		2367/42	5. 12. 42	55	2.2 »	—	
			21. 12. 42	70	3.6 »	—	
			12. 1. 43	101	4.6 »	+	
27.	f.	M. I. 1018/42	15. 5. 42	35	1.2 »	—	
			17. 6. 42	57	2.8 »	+	
28.	f.	M. I. 1019/42	18. 5. 42	39	1.2 »	—	
			15. 12. 42	82	3.8 »	—	
29.	f.	M. I. 1276/42	29. 6. 42	47	2.0 »	—	
			25. 7. 42	63	3.0 »	+	
30.	f.	M. I. 1508/42	24. 7. 42	32	1.3 »	—	
			10. 8. 42	63	3.1 »	+	
31.	f.	M. I. 425/43	27. 2. 43	44	1.8 »	—	
			12. 3. 43	68	2.8 »	—	
32.	m.	M. I. 719/43	2. 4. 43	48	2.0 »	—	
			17. 4. 43	65	3.2 »	—	
33.	f.	M. I. 838/43	21. 4. 43	38	2.0 »	—	
			11. 5. 43	70	3.6 »	+	

The Autenrieth colorimeter, standardised by professor J. Lehmann according to Haldane's standard, was used with respect to the estimation of hemoglobin.

The diagnosis has in all cases except in numbers, 4, 5 and 6 (in which cases no sternal puncture was performed) been made certain by the findings of megaloblasts in the sternal punctate. A good reaction to liver treatment was shown in all instances.

All the cases that never failed to show a filling of the gall-bladder after oral administration of the dye are taken up in table 1.

Table 2 presents those cases that on some occasion have failed to fill the gall-bladder after oral administration of the dye.

These investigations thus show that it is rather common in cases of pernicious anemia for the gall-bladder not to be outlined after oral administration of dye. Such a non-appearance of the dye is evidently more common at low blood values than at higher ones.

On the other hand it is not possible to establish a decisive limit for the blood values, below which the gall-bladder does not outline with dye and above which blood-value-limit normal outline should exist. Thus, we meet normal filling in case number 12 at such a low blood value as haemoglobin 30 and 1 million red blood corpuscles, whereas in case number 26 we have no filling at a haemoglobin value of 70 and 3.6 million red blood corpuscles and still obtain normal filling after further improvement. Consequently we have not been able to verify Bartsch's contention that the defective filling of the gall-bladder should act precisely in conjunction with the decrease of the blood values.

In 9 cases of low blood values in which the gall-bladder failed to fill, cholecystography revealed normal conditions after the blood values had improved by treatment. Thus, the non-appearance of dye in the bladder is connected with changes that occur together with the decrease of the blood values, which changes may be restored in conjunction with the improvement of the blood values. A striking example of this is furnished by case 25, which at the first investigation at low blood values showed no filling of the gall-bladder, but after treatment and increased blood values gave normal findings. When the patient neglected the treatment and low blood values reoccured, the gall-bladder did not fill, but after increase of the blood values normal filling was again obtained.

Discussion.

How are we to explain the absence of the filling of the gall-bladder in some cases of pernicious anemia?

Three possibilities occur:

1. Organic obstruction within the ductal system. In two of our cases we detected stones in the gall-bladder, and the history of another case pointed most unmistakably to cholelithiasis. Consequently, cases of pernicious anemia may have an obstruction to the flow of the bile. This is also in concordance with observations by Brown (2). The fact that at least in most cases normality appears after increase of the blood values speaks against the opinion that in all our cases changes should have been brought about by obstruction. It is difficult to explain how the increase of the blood values might remove the obstruction.

2. Defective absorption of the dye. The atrophy of the mucous membranes of the alimentary tract that is often present in pernicious anemia [Wallgren (3)] might be thought to cause a decreased power of absorption of these membranes for the dye among other things. But in spite of this atrophy not being influenced by treatment [Brown (2)], the dye appears normally in the gallbladder in connection with the improvement of the blood values. We therefore come to the conclusion that defective absorption of the dye is not the cause of the changes observed.

3. Defective excretion of the dye due to impaired hepatic function. In severe cases of pernicious anemia the liver shows pathological changes in the form of fatty degeneration [see for instance Herxheimer (4)]. These changes are reversible. It seems to us that these reversible changes of the liver might very well cause such a disturbance of liver function that the dye is not excreted in a normal way.

In order to get an idea as to whether the presumed defective excretion of the dye is parallel with other signs of abnormal liver function, we have in many of our cases ascertained the icteric index of the blood serum according to Meulengracht's method as well as the quantity of citric acid and phosphatase according to Lehmann (5). As it has not been possible either to make these investigations uniformly in all cases or to establish with the material now available a clear relationship between the results of these

tests and the filling of the gall-bladder with dye, we consider it not altogether in its place to give the results in detail here.

Is then the failure of the gall-bladder to fill with dye characteristic only of pernicious anemia, or may it appear also in other severe anaemia?

The cases of secondary anemia investigated by Bartsch showed normal conditions on cholecystographic investigation. For our part, we have investigated only two cases of iron deficiency anemia, where the hemoglobin values were about 40, and both showed a normal x-ray picture. In one case of aplastic anemia with cells in the bone marrow similar to megaloblasts [achresthic anaemia, Wilkinson and Israëls (6)] the röntgen investigation of the gall-bladder was normal at hemoglobin 39 and 1.4 million red blood corpuscles. A case of pellagra with pronounced anemia (hemoglobin 31, 2 million red blood corpuscles) also showed normal cholecystogram.

Consequently no single case of anemia other than the pernicious form has hitherto been found to influence upon the filling of the gall-bladder on cholecystographic investigation. However, very severe cases of iron deficiency anemia do not seem to have been investigated.

Summary.

Cases of pernicious anemia with low blood values very often show no filling of the gall-bladder on x-ray investigation after oral administration of tetraiodophenolphthalein. After increase of the blood values a normal picture is usually obtained. However, with regard to the blood values there is no decisive limit, above which the gall-bladder fills but below which no filling is obtained. The failure of the gall-bladder to fill is probably due to an impairment of liver function.

Literature.

1. Bartsch, J.: *Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen* 57, 295, 1938. —
 2. Brown, M. R.: *New England J. Med.* 210, 473, 1934. — 3. Wallgren, I.: *Arb. a. d. Path. Inst. Helsingfors* 3, 275, 1925. — 4. Herxheimer, G.: *Grundriss der pathologischen Anatomie*. München 1927. — 5. Lehmann, J.: *Nordisk Medicin* 12, 3760, 1941. — 6. Wilkinson, J. F. and Israëls, M. C. G.: *Brit. M. J.* 1, 139, 1935.
-

Conservative treatment of intensive tracheal compression by a struma.

By

ARNOLD JOSEFSON. Stockholm.

Lecture in the Swedish Association for Internal Medicine June 5th 1943.

(Submitted for publication September 8, 1943.)

In my book »The Endocrine skeleton- and development disorders» (1915) I strongly emphasised how erroneous it is to draw conclusions about the function of an organ according to its size. Amongst other things I mentioned that in conjunction with facts already known about struma in cretinism, in cases suspected of hyperthyreosis, struma had been known to disperse by treatment with thyroid gland. Furthermore I mentioned in case number 15 a pronounced infantile myxoedem dispersed after an intensive thyroid treatment lasting four months, followed by such a large struma that a surgeon jokingly remarked: »if a surgeon saw the patient the struma would certainly be extirpated.» After grafting on a piece of a Basedow struma and continued treatment with thyroid gland, the growth in this case again disappeared. I concluded that the hyperplastic gland received a tendency to functional increase and augmented development during the treatment. The ordinary enlargement of the thyroid gland during puberty and gravidity I considered as a sign of increased activity, as a necessary compensation in the hormonal system. When insufficiency of thyroid gland is treated with thyroid, the pretensions to the organ in question are decreased. Then comes a pause. When the treatment is resumed and pretensions increase, the gland tries to compensate the defi-



Fig. 1.

ciency by increasing in volume and functioning more vigorously. The treatment has acted as a sort of forciful therapy. The increase in size might not entirely depend on increased flow of blood.

There is reason to believe in a more abundant production of hormones with the aim of compensation. At the time for these publications we had not access to Krogh's method of examining the average metabolism.

The same year in the Swedish Medical Association I gave an account of a case of struma permagna with symptoms of pressure on the larynx, which was sent to me by a surgeon, who considered it to be a hypoplastic condition and had grafted in pieces from a Basedow struma without result. I treated her with large doses of thyroidea. The struma rapidly diminished, which the accompanying picture testifies. Fig. 1.

The result of the treatment strengthened the opinion I expressed in 1915, that good tolerance of a lengthy treatment with large doses of thyroidea can be used as a diagnostic help for the diagnosis of the insufficiency of the gland, an opinion which during the many past years I have found to hold good.

The Norwegian, Johan Holst, who also considers that an increase in weight of thyroidea easily arises during greater demands (gravidity, rapid growth) also speaks of a «compensatory? struma».

I think it would be fully justified to eliminate his question mark. Although we nowadays have a splendid diagnostic help in the study of average metabolism, mistakes occur even for the most experienced doctors. Thus, several times I have observed, how numerical values of average metabolism have been adopted without hesitation and have even lead to incorrect treatment.

The following may be referred to here. It is not unusual that doctors draw definite conclusions from high values, which have not been controlled by double checking, and this in spite of the known fact, that the uneasiness which quite naturally occurs in a patient, who is examined for the first time, can disturb considerably. The matter becomes still worse if abnormally low values are misinterpreted. In a similar case of a typical Basedow patient —60 % values were accepted, after which an intensive thyroidea treatment was commenced. The mistake was detected, when she came to me with alarming signs of hyperthyreosis. A further examination at the laboratory showed that a leakage had occurred several times successively, just at the time the patient was examined. The contrast between the patient's symptoms and the low values ought to have aroused the doctor's doubts concerning the result.

A woman who had previously —20 %, had in the year 1940 a value of —11 %. As this seemed to me to be highly improbable, two days later I had the examination repeated. The value was then —32 % which suited the clinical picture excellently. Another woman with undiagnosed myxoedema, who had previously been treated with ovarial substance for insufficient ovaries, consulted me with a value of —11 %. Her pronounced myxoedema made the value improbable wherefore she was examined again, though not until a week later. The value —29 % was just what I dared to prophesy. A short time after the treatment with thyroidea the woman got well. For the first time in my life I got to know that the patient who during her long married life had lacked orgasm, now experienced the same, a circumstance which seems to me to be worthy of attention.

With all due respect for figures during my long life I have had good reasons to warn against overrating the same, also sometimes against downright fantastical figures (artificial temperature, pulsus medicus, uric sugar values, and so on) and also like many

other colleagues I have warned against such a frequent observation of the laboratory figures, so that the patient comes in the secondary place.

The publicity of my case rendered here is not done to show how incorrectly it has been judged at times by me and at times by my surgical colleague, without as far as I know anywhere in literature a case of such high degree of tracheal compression by a struma permagna has been published in which the X-ray pictures have shown, how rapidly this threatening compression disappeared, after the patient was treated internally instead of operatively, which latest form of treatment the consulting surgeon considered »the only way way for the patient to get well.»

Shortly the history of the ailment was this: A boy, born in 1924 came under my treatment at the age of eight, for a typical myxœdem with greatly-arrested physical and psychical development. His disease was recognized at 3 years of age by another doctor who began treatment with thyroidea. At his first visit his thyroid was distinctly palpable. Ever since then I have had him under thyroid treatment at longer and longer intervals with an excellent result. At the age of fifteen distinct puberty began. During the treatment his thyroid gland increased slowly in size and in his thirteenth year I had him operated for a tumour on his throat, the size of a plum, which I suspected to be a parathyroid adenoma. The histological picture showed to the greatest degree compact cellular tubes with signs of glandular tubal formation and narrow isolated glandular tubes without any signs of Basedow degeneration. Within certain parts of the struma were two solid adenomic formations, of which one at least resembled a parathyroidea. None of the adenomical formations contained kolloid.

X-ray examination showed »struma the size of a hen's egg, which had produced a pressure on the right tracheal wall, three fingers' breath above the jugulum.»

In 1938 he was operated for adenoid growths. Two years ago I considered the boy so well, that I undertook thyroid treatment. The struma was moreover so big now, that I unfortunately considered it advisable to treat him for a short time with small doses of iodine, *without previous examination of the average metabolism*. A similar examination was carried out 3 years earlier and was then —3 %. He did not come back again until Oktober 1942. His height,

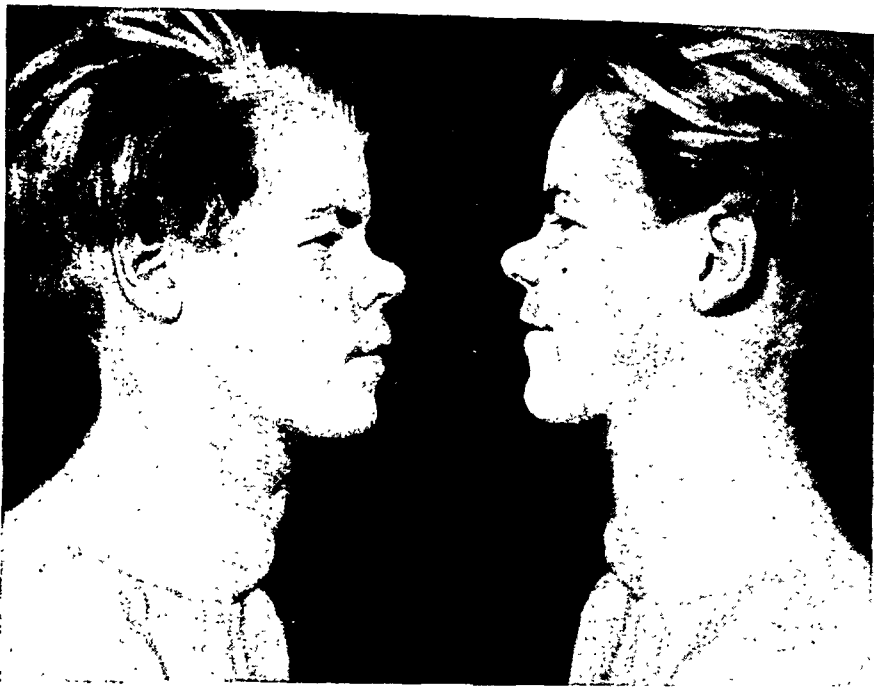


Fig. 2. Nils P. Nov. 10, 1942. Treated during 2 weeks with thyreototal.

which in 1937 was 137 cm had now in about five years time increased to 161.5 cm. His appearance showed again the picture of a myxoedema and his intellect was more sluggish than at the previous visit. The reason for his coming here however was that his struma had increased so much in growth, that he had great difficulty in breathing. Besides a big, knotty struma quite as large as an orange, he now had several small tumours in its vicinity, of which one was as big as a walnut. Jugulum clear. Because it seemed to me that the compression was serious, I sent him to a surgical section for a special examination and a surgical consultation, whereupon I requested that no operation should be performed before I had been conferred with. Fig. 2.

The X-ray examination now showed that the trachea was considerably compressed, so that only a narrow strip of lumen remained pushed to the side. The heart showed a distinct enlargement on the left side. Normal aorta. The hand and elbow showed a state of development somewhat lower than the patient's age demanded. Sella turc. normal.

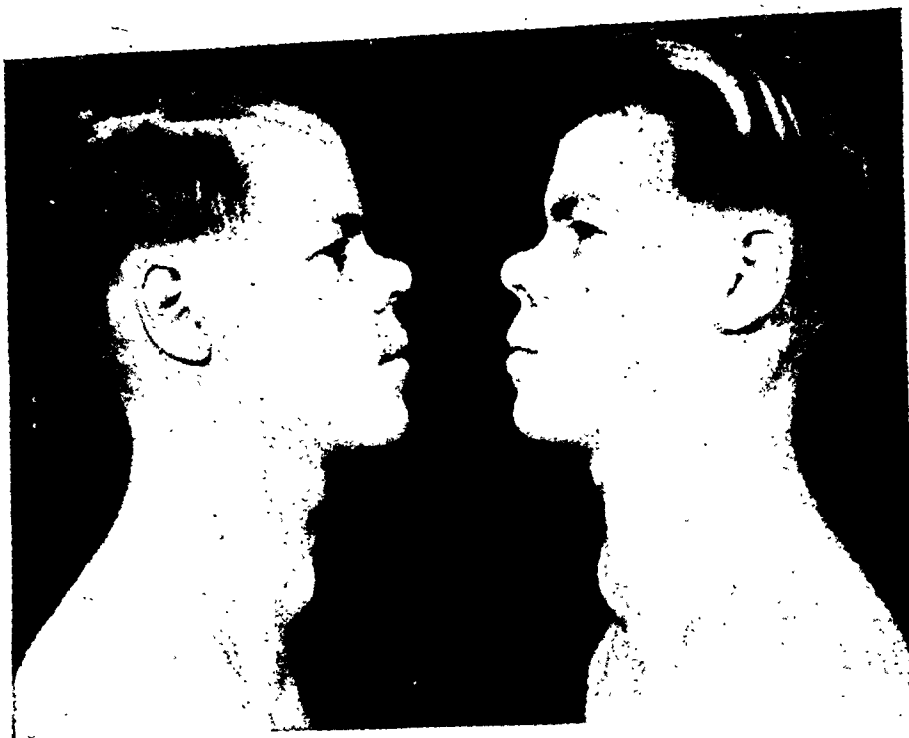


Fig. 3. Nils P. Nov. 26, 1942. Treated during 4 weeks.
Shorter distance of the camera.

The average metabolism showed a value of -23% . Fig. 3.

When the consulting surgeon suggested an operation as «the only thing» I in my turn suggested thyroid treatment, whilst I concluded that a hypothyreotic struma existed, which I gathered was the result of a compensation since the patient no longer got thyroid tablets. We agreed on an experiment, in so much as the boy exhibited other signs of diminished function of the thyroid gland, the mean standard of metabolism etc. In the Nordic Handbook of surgery, J. Holst states that the first indication for strumectomy is oppressing and constraining symptoms, but in another place he writes that «in no case operation should take place without increase of metabolism.» Nowadays almost every case of strumectomy ought to be preceded by a continuous examination of the average metabolism. Besides which, the surgeon's inclination for immediate active therapy seems to have cooled down in some directions during later years. In others the undertaking seems to be still uninfluenced. Thus I had the boy under constant observation after I began with big doses of thyroidea

per os. The result was splendid, which the prints seem to me to be witness enough. In a diagram the weight and average metabolism may be found. Fig. 4.

Now (nov. 1942) after two weeks internal treatment the tracheal compression, which we both considered menacing had thus yielded as nearly as possible. Fig. 5. The myxoedema had then almost

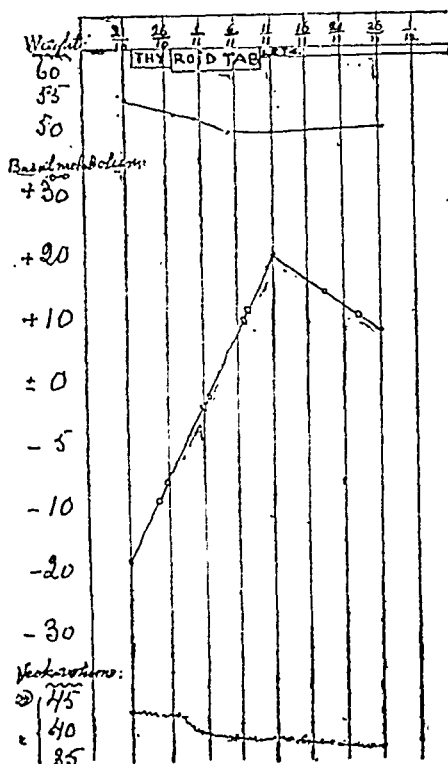


Fig. 4.

disappeared. My hope that the struma would totally disappear has still been disappointed, as according to the latest communication, it has not done so yet (three months after beginning the treatment.) I have therefore increased the doses of thyroid, which I decreased when the patient left me, — in order to be on the safe side.

The following information came 26. 5. 43: »the patient has grown a lot since he finished in Stockholm. At times the throat is slender and nice, but as soon as he stops taking the tablets (forte) the struma increases in size. He feels tired and drowsy. He works in a firm where he does not feel happy. Brutto weight — now 65 kg.»



21-10-1942

11-11-1942

25-11-1942

Treated during 3 weeks.

Fig. 5.

I publish the case also, because it shows how a too early exposed treatment can give enlargement with a *compensative* malicious tracheal compression.

The danger the patient would have run by exstirpation can be understood without doubt. In no one of the many cases of struma that I have treated with thyroid tablets up to now, have I seen such a rapid and distinct decrease of the large thyroid gland as here. In my treatise in 1915 I wrote: «through lessening the hypothyreosis one unloads a compensatory hyperthyroid gland.» My case proves the accuracy of the account. Had I not interrupted the treatment too early the struma would certainly not have been able to take such serious proportions. I did not then consider this struma was a sign of lack of function.

Many years ago, in presence of the Assembly of surgeons I had the courage to express a warm hope that the day might come, when the physician could say to the surgeon: «away with the knife». A similar case is the one mentioned.

Aus dem Rockefeller-Laboratorium der Medizinischen Universitätsklinik
Lund, Schweden. (Direktor: Professor Dr. Sven Ingvar.)

Studien über die Regulation vom Citronensäuregehalt des Blutserums II.

Über die Bedeutung der Nieren und der Leber für den Citronensäureumsatz des normalen und des narkotisierten Kaninchens.

Von

NILS ALWALL und IVAR NILSBY.¹

(Bei der Redaktion am 4. Aug. eingegangen.)

Der Citronensäuregehalt des Serums (C/S) ist beim normalen Organismus konstant. Bei Hepatitiden und anderen krankhaften Zuständen kann er ansteigen. Ein Untersucher (Sjöström, 1937) meinte zeigen zu können, dass die Leber normalerweise in hohem Masse Citronensäure abzubauen vermag; bei Leberschäden sei diese Fähigkeit geringer, die Folge sei Hypercitrikämie. Ein anderer Forscher (Mårtensson, 1940) bestreitet die Richtigkeit dieser Ergebnisse; er schreibt der Leber einen geringen, dafür den Nieren den wesentlichen Citronensäureabbau zu und hält eine sekundäre Nierenschädigung für die mögliche Erklärung der bei gewissen Leberleiden auftretenden Hypercitrikämie. M. hat seine Experimente an narkotisierten Tieren (gewöhnlich Urethan + Äther) ausgeführt, während S. hauptsächlich mit nicht narkotisierten gearbeitet hat (auch mündliche Mitteilung).

Die hier vorgelegte experimentelle Untersuchung will versuchen, die Bedeutung der Nieren (und der Leber) für den Citronensäureumsatz sowie die Einwirkung der Narkose auf den C/S unter verschiedenartigen Versuchsbedingungen klarzustellen.

¹ Mitwirkung bei den Ci-Belastungen der Tabelle 1.

Der C/S wurde teils an Kaninchen studiert, denen im Zustand der Äther- oder Urethannarkose beide Nieren unterbunden wurden, teils an nicht betäubten Tieren, um deren Nieren im Ätherrausch lockere Ligaturen gelegt worden waren, die dann kürzere oder längere Zeit nach der Narkose zugezogen wurden.

Die Citronensäure wurde nach der Thunbergschen enzymatischen Methode bestimmt. Die Blutproben entnahmen wir in den meisten Fällen der Arteria carotis in mit Heparin versetzte Gläschen, deren Inhalt sofort zentrifugiert wurde.

Die Ergebnisse werden in der nachstehenden Reihenfolge vorgelegt.

1) C/S nach Nierenexstirpation in Urethannarkose verschiedener Tiefe.

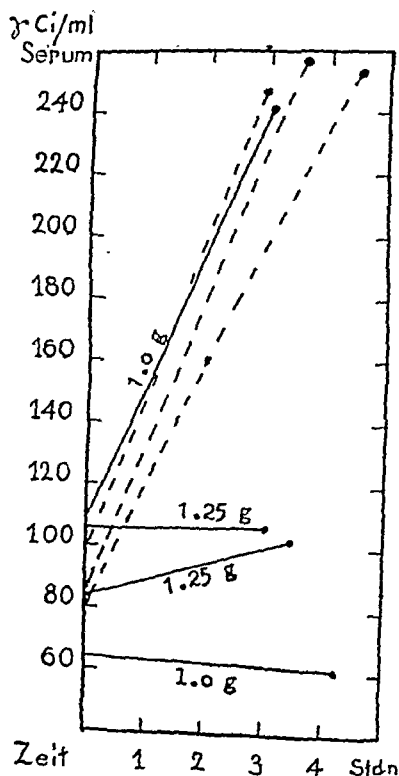


Abb. 1. Citronensäure im Blutserum (C/S) während der ersten Stunden nach Nephrektomie in Urethannarkose verschiedener Tiefe. Gestrichelte Kurven: 1.5 g Urethan pro kg subcutan 2 Stunden vor der Nierenexstirpation durch Lumbalschnitt. Bei den übrigen Kurven ist die Urethanmenge pro kg angegeben. Das Urethan wurde 2 Stunden vor der Operation subcutan eingespritzt und die erste Blutprobe unmittelbar vor der Operation entnommen.

x-Achse = γ Citronensäure pro ml Blutserum. y-Achse = Zeit in Stunden nach der Nierenexstirpation.

- 2) C/S bei Nierenunterbindung kurz nach dem Ätherrausch.
- 3) C/S bei Nierenunterbindung 1—2 Tage nach dem Ätherrausch.
- 4) Besprechung der Versuchsergebnisse.

1) C/S nach Nierenexstirpation in Urethannarkose verschiedener Tiefe.

Die gestrichelten Kurven in Abb. 1 zeigen, dass der C/S steigt, wenn man Kaninchen, die 2 Stunden vorher 1.5 g Urethan pro kg Körpergewicht subcutan eingespritzt bekommen haben, die Nieren herausnimmt. Diese Befunde decken sich mit denjenigen Mårtenssons, 1940, die auch Alwall, 1941, bereits bestätigen konnte.

Zwar gab M. in manchen Versuchen nur 1—1.25 g Urethan pro kg, doch vertiefte er die Narkose in diesen Fällen vor der Operation durch Äther. Die Wirkung der Äthernarkose wird weiter unten erörtert werden. — Auch A., 1941, verstärkte die Urethannarkose mit Äther.

Die übrigen Tiere der Abb. 1 bekamen nur 1.0 oder 1.25 g Urethan pro kg. Kein Äther vor der Operation. Die Urethannarkose mit 1 g ist für die Nierenunterbindung reichlich leicht.

In zweien der angeführten Versuche steigt der C/S nicht, in einem nur geringfügig.

Diese negativen Ergebnisse sind prinzipiell sehr wichtig, da sie zeigen, dass die Steigerung des C/S in unmittelbarem Anschluss an die Nierenexstirpation in Urethannarkose wahrscheinlich nicht, wie M. vermutet, allein auf die Ausschaltung der Nieren zurückzuführen ist. M. erblickt nämlich in dem Ausfall seiner Nierenexstirpationsversuche an Tieren in Urethannarkose eine starke Stütze seiner Theorie über die vorherrschende Bedeutung dieses Organs für den Zitronensäureumsatz des Organismus.

Abb. 2 zeigt das Verhalten des C/S während der Stunden gleich nach subcutaner Injektion von 1.75 oder 2.25 g Urethan pro kg. In diesen Fällen sind die Nieren nicht exstirpiert worden. Die gestrichelten Kurven betreffen Versuchstiere, denen die Ureteren unterbunden worden waren. Die erste C/S-Bestimmung wurde 2 Stunden nach Einverleibung des Narkosemittels gemacht. Bei so tiefer Narkose kann der C/S ohne Nephrektomie steigen.

Wir finden also, dass die Tiefe der Urethannarkose unter den gegebenen Versuchsbedingungen den C/S folgendermassen beein-

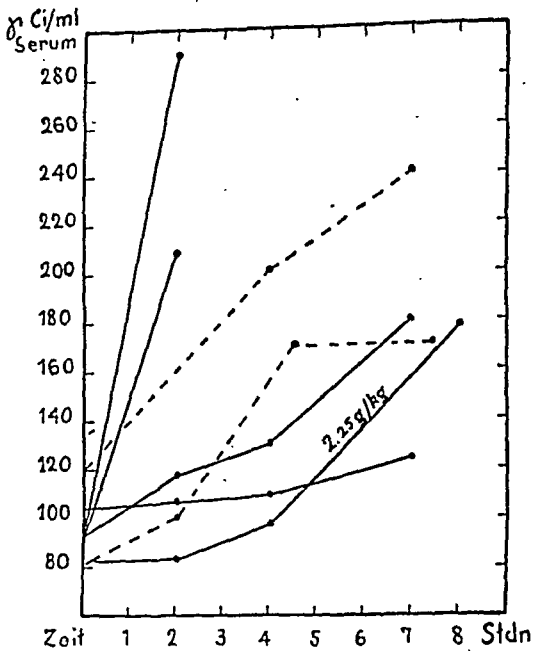


Abb. 2. C/S in den ersten Stunden einer tiefen Urethannarkose. Falls nichts anderes angegeben, erhielt das Kaninchen 1.75 g Urethan pro kg subcutan. 2 Stunden später, als bereits volle Narkose bestand, wurde die erste Blutprobe entnommen. Gestrichelte Kurven: Unterbindung der Ureteren gleich nach der ersten Blutprobe. In den übrigen Versuchen keine Operation.

x-Achse = γ Citronensäure pro ml Blutserum. Die y-Achse gibt die Zeit in Stunden nach der ersten Blutprobe an (die 2 Stunden nach Injektion des Urethans entnommen wurde).

flusst: 1) bei leichter Narkose kann der C/S nach dem Herausnehmen der Nieren unverändert bleiben; 2) bei etwas tieferer Narkose steigt der C/S im Anschluss an die Nephrektomie in der von Mårtensson angegebenen Art und Weise; 3) bei tiefer Narkose kann der C/S spontan ohne Nephrektomie ansteigen.

2) C/S bei Nierenunterbindung kurz nach dem Ätherrausch.

Mårtensson, 1940, fand, wie oben erwähnt, dass der C/S nach Exstirpation der Nieren bei in dauernder Äther- oder Urethan-narkose liegenden Kaninchen zu steigen begann und im Verlaufe der nächsten Stunden auf sehr hohe Werte emporkletterte. Wurden dagegen die Nieren während eines kurzen Ätherrausches herausgenommen, die Tiere also nicht in dauernder Narkose gehalten,

In den letzten Tagen vor dem Tode war bei den wachen nephrektomierten Tieren eine starke Steigerung des C/S festzustellen.

In M:s Arbeit finden sich keine Angaben darüber, wie sich der C/S während der ersten 24 Stunden nach der Operation im Ätherrausch verhält. Der eine von uns, A., 1942, hat vorläufige Ergebnisse vorgelegt, die zeigen, 1) dass während der ersten Stunden nach doppelseitiger Nierenexstirpation in Äthernarkose der C/S des Kaninchens hohe Werte zeigt, um in der Regel nach etwa 12 Stunden auf den Normalstand zurückzukehren; 2) dass nach Äthernarkose ohne Herausnahme der Nieren der C/S nach einer Stunde normal ist, wenigstens bei nicht allzu tiefer Narkose.

1) Unterbindung der Nieren im Lumbalschnitt während des Ätherrausches (ausgezogene Kurven, 0 Stunden). Der C/S ist vom Normalwert (unmittelbar vor der Äthernarkose bestimmt) etwa zwei Stunden später auf hohe Werte angestiegen. Trotzdem das Tier schon nach einer Viertelstunde aus der Narkose erwacht, steigt also der C/S während der nächsten Stunden auf hohe Werte, wie bei einem in dauernder Urethannarkose nierenexstirpierten Tier.

Ein Versuch mit Stickstoffoxydul-Narkose gab ein ähnliches Resultat: C/S vor der Narkose 73.5 γ , 1 $\frac{1}{2}$ Stunden nach doppelseitiger Nierenexstirpation durch Bauchschnitt in Stickstoffoxydul-Narkose 143.7, 3 Stdn 187.2, 6 Stdn 163.5 γ .

Nach den Versuchen wurden die Tiere sofort getötet und die Effektivität der Nierenunterbindung immer kontrolliert.

2) Vier Versuche mit Anlage lockerer Ligaturen um die Nieren bei der Operation durch Lumbalschnitt (ausgezogene Kurven; 2 $\frac{1}{2}$ —4 $\frac{1}{2}$ Stunden) und provisorischer Schliessung der Hautwunde. Das Tier erwacht etwa nach einer Viertelstunde aus der Narkose. 2 $\frac{1}{2}$ —4 $\frac{1}{2}$ Stunden nach der Operation ist zunächst eine Blutprobe entnommen worden, die in sämtlichen Fällen normale oder subnormale Werte zeigt, wie es nach einem operativen Eingriff zu erwarten ist. Darauf wurden die Nierenligaturen ohne erneute Narkose angezogen. In den folgenden Stunden stieg der C/S sukzessiv auf hohe Werte an.

Besonderes Augenmerk verdienen in der folgenden Diskussion die vor dem Zuziehen der um die Nieren gelegten Ligaturen ermittelten nicht erhöhten C/S-Werte.

Die Ergebnisse stimmen in den Punkten 1 und 2 sehr gut mit M.s Theorie überein, nämlich dass der Citronensäureabbau im wesentlichen von den Nieren bewerkstelligt werde. Schaltet man die Nieren aus, so steigt der C/S.

3) Gestrichelte Kurven: bei der Operation wurden Ligaturen locker um den oberen Teil der Ureteren angelegt. Die Nieren wurden freigelegt und ebenfalls mit lockeren Ligaturen umschlungen, die später aber nicht zugezogen wurden; die Anlage dieser Ligaturen diente ausschliesslich als Kontrolle der Versuche unter 2). Nach 2 bzw. 3 $\frac{3}{4}$ Stunden wurden die Ligaturen um die Ureteren zugezogen. Der C/S blieb unverändert.

Die Steigerung des C/S im Gefolge einer Unterbindung der Nieren beruht also auf der Ausschaltung des Nierenparenchyms.

Wir finden somit, ebenso wie A., 1942, beim normalen Tier einen normalen C/S während der ersten Stunden nach einer Äthernarkose; wenn die Nieren während der Narkose oder wenige Stunden später, nachdem das Tier aufgewacht ist, unterbunden werden, so steigt der C/S während der folgenden Stunden auf hohe Werte. Wie schon erwähnt, fand A., 1942, einen normalen oder subnormalen C/S erst etwa 12 Stunden nach Exstirpation der Nieren in der Äthernarkose.

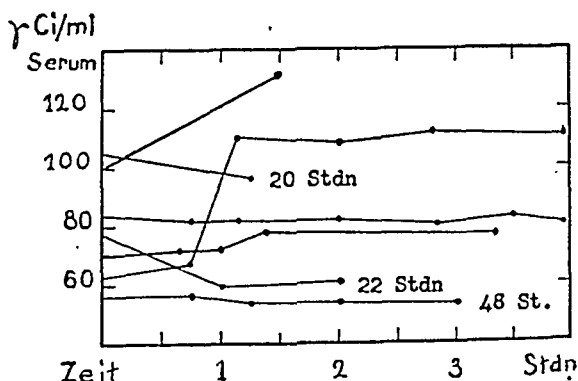


Abb. 4. C/S nach Zuziehen von Ligaturen um die Nierenstiele, die 1—2 Tage vorher im Ätherrausch angelegt worden waren. Falls nichts anderes angegeben, liegen zwischen Operation und Unterbindung der Nierenstiele 38—40 Stunden. Die erste Blutprobe wurde unmittelbar vor der Abschnürung der Nieren entnommen.

x-Achse = Citronensäure pro ml Blutserum. y-Achse = Zeit in Stunden nach der Nierenunterbindung.

3) C/S bei Nierenunterbindung 1—2 Tage nach dem Ätherrausch.

Die Ergebnisse in Abb. 4 betreffen Kaninchen, denen durch Lumbalschnitt im Ätherrausch lockere Ligaturen um beide Nierenstiele gelegt worden waren. 20—48 Stunden später wurde zunächst eine Blutprobe aus der Carotis entnommen, worauf beide Ligaturen ohne erneute Narkose zugezogen wurden. Während der folgenden Stunden wurde der C/S in einer oder mehreren Proben bestimmt.

Der Kontrollwert des C/S nach 20—48 Stunden ist normal oder subnormal. Abb. 4 umfasst die Ergebnisse von 7 Versuchen; in zweien von diesen ist die Beobachtungsdauer nur $1\frac{1}{4}$ — $1\frac{1}{2}$ Stunden, in den übrigen 2—4 Stunden. a) In 5 der 7 Versuche steigt der C/S nicht oder nur geringfügig, oder aber er fällt nach der Abschnürung der Nieren ein wenig. b) In einem Versuch steigt der C/S im Verlauf der ersten Stunde auf etwa 70 % des Ausgangswertes, doch setzt die Steigerung nicht fort, wie es im Anschluss an die Nephrektomie in Urethannarkose der Fall ist; in dem sechsten Versuch steigt der C/S etwa 30 % während der Observationszeit, $1\frac{1}{2}$ Stunden.

Prinzipiell wichtig sind die 5 Versuche in Abb. 4, in denen der C/S nach der Nierenunterbindung nicht stieg. Wenn seit Äthernarkose (und Operation) genügend lange Zeit vergangen ist, kann der C/S auch ohne Mitwirkung der Nieren, selbst wenn diese plötzlich ausser Funktion gebracht werden, auf dem früheren Niveau gehalten werden.

Tabelle 1 verzeichnet den C/S bei subcutaner oder intravenöser Citronensäurebelastung eines und desselben Tieres mit und ohne Nieren. Zwei Tage vorher waren bei Operation im Ätherrausch Ligaturen um die Nierenstiele angelegt worden. Der erste Versuch umfasste teils die Bestimmung des Ausgangs-C/S-Wertes, teils Bestimmungen der Werte während der ersten 2 bis $2\frac{1}{2}$ Stunden nach subcutaner Einverleibung von 30—150 mg Natriumcitrat pro kg in einer Gabe oder der Werte während und nach intravenöser Infusion von etwa 100 mg pro kg bei gleichbleibender Infusionsgeschwindigkeit im Laufe einer Stunde. Etwa 12 Stunden später wurden die Nierenligaturen zugezogen. Nach 2 Stunden wurde dann der neue Ausgangswert des C/S bestimmt, worauf in gleicher Weise wie beim ersten Versuch Citrat subcutan oder intravenös einverleibt wurde.

Tabelle 1.

C/S bei subcutaner Einverleibung von Natriumcitrat in einmaliger Gabe oder bei einstündiger intravenöser Infusion (fängt an unmittelbar nach der »Ausgangswert-Probe«, beendet nach der »1 Stde-Probe«). Zwei Tage vorher sind im Ätherrausch lockere Ligaturen um die Nierenstiele gelegt worden. Zunächst ein Belastungsversuch. Etwa 12 Stunden später werden die Ligaturen zugezogen und der Belastungsversuch wird etwa 2 Stunden darauf wiederholt.

Nierenfunktion	Gewicht kg	Natriumcitrat		C/S Ausgangswert	C/S nach der Cl-Belastung				
		mg/kg	Einverleibung		½	1	1 ½	2	2 ½ Stdn.
+	1,7	30	subcut.	50,2	75,1	72,6	60,2	48,3	—
0	„	„	„	49,3	68,3	60,1	50,7	47,1	—
+	1,9	100	subcut.	48,6	129,4	135,0	118,2	45,4	—
0	„	„	„	51,0	150,3	96,0	74,7	54,6	—
+	2,0	150	subcut.	66,3	—	251,0	—	161,7	138,7
0	„	„	„	68,0	—	256,9	—	170,0	143,8
+	2,6	102	intraven.	45,6	102,4	94,6	45,0	—	—
0	„	96	„	33,4	94,8	96,0	36,1	—	—
+	2,4	105	intraven.	27,2	87,5	94,5	32,1	—	—
0	„	107	„	30,4	92,7	99,1	29,7	—	—

Die kontinuierliche Zuführung der Citronensäure im Laufe einer Stunde bei intravenöser Belastung erschien uns zweckmässiger als die Einverleibung der ganzen Dosis auf einmal, wie es M. getan hat.

Die Ausschaltung der Nieren belässt die Fähigkeit dieser Tiere, mit einer gewissen Steigerung des C/S für eine gewisse Zeit, subcutan oder intravenös einverleibte Citronensäure zu bemeistern, unverändert.

Tabelle 1 erlaubt in gewissen Punkten einen Vergleich mit den in Abb. 4 dargestellten Ergebnissen, trotzdem leider keine Kontrollbestimmung unmittelbar vor der Nierenunterbindung gemacht worden ist. Zwei Stunden später liegt der C/S in keinem Falle bemerkenswert hoch und nicht höher als der Kontrollwert in den früheren Versuchen mit funktionierenden Nieren. Es ist also zu vermuten, dass die Unterbindung der Nieren keine wesentliche Steigerung des C/S während der ersten beiden Stunden verursacht haben wird. In den Versuchen 1, 2, 4 und 5 ist der C/S, nachdem die Wirkung der Citratzufuhr abgeklungen war, zum

Ausgangswert zurückgekehrt. Somit ist der C/S jedenfalls nicht sukzessiv gestiegen.

Es erscheint daher berechtigt, die genannten Versuche zur Ergänzung der Ergebnisse in Abb. 4 anzuziehen, welche letztere auch durch die in Abb. 1 dargestellten Versuche gestützt werden, in denen der C/S bei Nephrektomie nicht gestiegen war. *Somit zeigen insgesamt 10—12 Versuche der vorliegenden Arbeit, dass das Kaninchen den C/S konstant zu halten vermag, auch wenn die Nieren plötzlich ausgeschaltet werden.*

In dem Versuche 3 der Tabelle 1 war der C/S nach der Citronensäurebelastung bei der letzten Bestimmung nicht auf den Ausgangswert zurückgekehrt. Eine gewisse spontane Steigerung des C/S nach der Nierenunterbindung während der Dauer des Belastungsversuchs kann nicht ausgeschlossen werden. Aber der Ausgangswert im zweiten Versuch liegt nicht über dem des ersten, und die Belastungskurve ist nicht höher nach der Nierenunterbindung.

4) Besprechung der Versuchsergebnisse.

Die oben vorgelegten experimentellen Ergebnisse haben folgendes gezeigt:

Im Anschluss an die Nephrektomie bei Kaninchen in mässig tiefer Urethannarkose erfolgt eine ausgeprägte Steigerung des C/S im Laufe der nächsten Stunden (Bestätigung der von Mårtensson erhobenen Befunde); wenn die Nieren im Ätherrausch herausgenommen werden, tritt eine entsprechende Steigerung auf, trotzdem das Tier nach kurzer Zeit aus der Narkose erwacht.

Wenn im Ätherrausch lockere Ligaturen um die Nierenstiele angelegt werden, so bleibt der C/S während der nächsten Stunden normal oder sinkt ein wenig; zieht man aber die Ligaturen während dieser Zeit zu, so steigt der C/S in gleicher Weise wie bei dem mit Urethan betäubten Tier.

Wenn zwischen dem Anlegen der Ligaturen und der Unterbindung ein bis zwei Tage vergehen, so kann der C/S nach Abschnürung der Nieren normal bleiben; die Ausschaltung der Nieren scheint den Verlauf der C/S-Kurve bei Belastungsversuchen mit subcutaner Injektion von Citronensäure in einmaliger Dosis oder mit kontinuierlicher intravenöser Infusion im Laufe einer Stunde nicht zu beeinflussen.

Die Nieren lassen sich in leichter Urethannarkose herausnehmen, ohne dass sich der C/S verändert.

Der C/S kann bei tiefer Urethannarkose mit funktionierenden Nieren spontan ansteigen, in gleicher Weise wie nach Nephrektomie.

Ausserdem ist an die Mårtenssonsche Befunde zu erinnern: Wurden die Nieren während eines kurzen Ätherrausches herausgenommen, die Tiere also nicht in dauernder Narkose gehalten, so sah M. am folgenden Tage subnormale Werte. Erst nach einigen Tagen begann die terminale Steigerung des C/S.

Nachtrag zum Manuskript: Später hat M. 1943 — wie unten erwähnt — gefunden, dass solche nephrektomierten Kaninchen, deren C/S nach der Operation wieder gesunken ist, eine gute Fähigkeit haben, intravenös zugeführte Ci zu eliminieren.

Eine Erklärungsmöglichkeit für diese Ergebnisse wäre die folgende:

Normalerweise wird die Citronensäure sowohl (besonders) durch Leber als (und) Nieren abgebaut, was sowohl mit Sjöströms als auch mit Mårtenssons Resultate im Einklang steht und übrigens auch damit, dass die feinverteilten Gewebe *in vitro* Citronensäure verbrennen (z. B. Alwall, 1939).

Werden die Nieren dem wachen Tier genügend lange Zeit nach dem Ätherrausch oder dem Kaninchen in leichter Urethannarkose abgeschnürt (oder ist nach der Nierenexstirpation im Ätherrausch genügend lange Zeit verflossen, so dass der C/S subnormal ist), so hat der nierenlose Organismus (besonders die Leber) nicht nur eine genügende Kapazität, um allein den C/S unverändert normal (oder subnormal) halten zu können. In Versuchen am wachen Tier hat dies die Fähigkeit, die C/S-Kurve denselben Verlauf bei subkutaner oder intravenöser Belastung wenigstens mit mässigen Citratmengen zu geben, einerlei ob die Nieren funktionieren oder ausgeschaltet sind.

Die leichte Urethannarkose vermindert offenbar nicht in höherem Grade die Abbaufähigkeit der Leber gegenüber Citrat. Ist aber die Narkose etwas tiefer, so würde die Leber so gehemmt werden, dass der C/S nach Entfernung der Nieren sofort und auf hohe Werte ansteigt. Beim Ätherrausch würde die Leber, wenn auch vorübergehend, doch so geschädigt werden, dass der C/S ansteigt, wenn die Nieren in engem zeitlichem Zusammenhang damit unterbunden werden. Verstreicht nach dem Ätherrausch genügend lange Zeit, so würde die Leber wahrscheinlich ihre Fähigkeit,

Citronensäure abzubauen, in genügendem Umfang zurückgewonnen haben, um den C/S des nierenlosen Tieres konstant halten zu können. Dies setzt entweder voraus, a) dass beide Organe gegen die Narkose empfindlich sind; gemeinsam aber doch, wenn auch nicht jedes für sich, den C/S konstant zu halten vermögen, oder, b) dass die Nieren in dieser Beziehung weniger empfindlich gegen Narkose sind als die Leber, so dass in der Narkose oder im postnarkotischen Stadium ihnen im wesentlichen die Aufgabe zufällt, die Citronensäure zu eliminieren.

Für die letztere Alternative könnten die Versuchsergebnisse Mårtenssons und Sjöströms sprechen. M., der ausschliesslich mit Tieren in Narkose (u.a. Urethan + Äther) arbeitete, fand beim Kaninchen einen starken Citronensäureabbau in den Nieren, dagegen einen geringfügigen in der Leber. S., der hauptsächlich mit nicht narkotisierten Tieren arbeitete, fand einen grossen Ci-Abbau durch die Leber. In unseren Versuchen hat die Leber des wachen Tieres (nach Erholung von der Narkosewirkung) eine grosse Fähigkeit, Citronensäure bei Belastungsversuchen abzubauen. M. hat keine Versuche über den Citronensäureabbau des nicht narkotisierten nephrektomierten Tieres.

Einer solchen Wirkung der Narkose auf die Leber widerspricht aber folgendes.

Einige Tiere, die für die in der Abb. 4 referierten Versuche — ohne Steigerung des C/S — verwendet worden waren, erhielten in baldigem Anschluss an die Nierenunterbindung 1—1.5 g Urethan pro kg subcutan. Wie aus der Abb. 5 hervorgeht, trat in drei Versuchen während der Observationszeit (6—6½ Stunden) keine Steigerung des C/S ein, in dem vierten Versuch eine Steigerung von etwa 30 % nach 7 Stunden. Hier tritt also keine, der in den oben-erwähnten Versuchen mit Nierenexstirpation in Urethannarkose (Abb. 1, 1.5 g Urethan pro kg) entsprechende, Steigerung ein. Der Versuch mit 1 g Urethan pro kg ist von wenigem Belang, da Nierenexstirpation bei Narkose dieser Tiefe nicht konstant von erhöhtem C/S gefolgt wird.

Der Unterschied zwischen den Versuchen der Abb. 1 und der Abb. 5 besteht darin, dass in jenen die Nieren während der Urethan-narkose exstirpiert wurden, in diesen aber vor der Narkose. Wir wollen keinen Versuch machen zu erklären, warum der C/S unter diesen Bedingungen sich verschieden verhält. Nach diesen wenigen Experimenten zu urteilen, sollte also die Einwirkung des Narkose-

mittels auf die Leber vielleicht nicht das Wesentliche sein, sondern die gleichzeitige Einwirkung auf die Leber und die Nieren (und vielleicht andere Gewebe).

Wir haben keine weiteren Versuche durchgeführt, um diese Frage klarzustellen, auch nicht mit Äthernarkose, was mit Rücksicht auf die obenerwähnten Versuche interessant wäre. Denn wir haben es prinzipiell wichtiger gefunden, dass die Nieren unter gewissen Bedingungen ohne Steigerung des C/S entfernt werden können, wie schon hervorgehoben worden ist. In den in der Literatur vorgelegten Versuchen zur Frage der Bedeutung der Leber oder der Niere für den Ci-Umsatz sind ja die Nieren *während* der Narkose entfernt worden.

Bei tiefer Narkose können die Gewebe offenbar so schwer getroffen werden, dass es nicht einmal bei Belassung der Nieren möglich ist, den normalen C/S-Spiegel beizubehalten. Unter diesen Bedingungen kann natürlich der Faktor, den die tiefe Narkose mit ihren sonstigen Wirkungen auf den Organismus darstellt, von Bedeutung sein.

Mårtensson hat einwandfrei gezeigt, dass die Nieren sowohl in Durchströmungsversuchen, bei denen das Organ dem narkotisierten Tier entnommen worden war, als auch in vivo (Bestimmung des C/S in arteriellem und venösem Blut) beim narkotisierten Tier in starkem Masse Citronensäure zu eliminieren vermögen. Da er in seinen Versuchen nur eine schwache entsprechende Fähigkeit der Leber feststellen konnte, vermutet er, dass bei Hepatitiden die Steigerung des C/S von einer im Gefolge der Leberschädigung auftretenden sekundären Schädigung der Nieren verursacht werde. Sjöström, den M. u. a. wegen der Methodik kritisiert hatte, meinte gezeigt zu haben, dass die Leber im Durchströmungsversuch «eine sehr hochgradige Fähigkeit besitzt, Citrat umzusetzen». In die klinische Literatur ist bereits die Angabe eingedrungen, dass bei Parenchymschäden die normale Fähigkeit der Leber, Citronensäure abzubauen, geschwächt sei und infolgedessen der C/S ansteige. Beide Autoren sind darin einig, dass durchströmte Extremität die Citronensäure nicht abbauen kann.

Nach unseren Ergebnissen dürften also beide Untersucher recht haben: nicht nur die Nieren, sondern auch die Leber (das nierenlose Tier) vermag in vivo Citronensäure in grossem Ausmass zu verbrennen, wenn das Tier nicht von Narkose beeinflusst ist. Die Unter-

suchungen beider Forscher zur Erklärung der Hypercitrikämie bei Hepatitiden können also nicht erschöpfend sein. Wir kommen in einer späteren Arbeit auf diese Frage zurück.

Nachtrag zum Manuskript. Diese Untersuchungen wurden vor mehr als einem Jahr beendet. Mårtensson, der, wie auch aus seiner Arbeit hervorgeht, von unseren Resultaten Kenntnis erhielt, hat danach, 1943, gewisse Resultate von Interesse in diesem Zusammenhang vorgelegt. Die Arbeit berührt die Frage, ob der Ci-Umsatz von der Äthernarkose beeinflusst wird, und ist in gewissen Teilen kritisch gegen die von uns festgestellten Tatsachen.

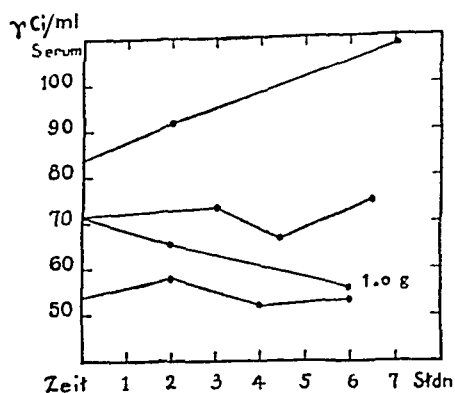


Abb. 5. C/S nach Injektion von Urethan bei wachen, nephrektomierten Kaninchen. Die erste Blutprobe wurde unmittelbar vor der Injektion entnommen. Falls nicht anders angegeben, 1.5 g. Urethan pro kg.

x-Achse = Citronensäure pro ml Blutserum. y-Achse = Zeit in Stunden nach der Urethaninjektion.

M. findet u. a., dass erneuerte Äthernarkose den subnormalen C/S-Wert 1—2 Tage früher in Äthernarkose nierenexstirpierter Kaninchen nicht erhöht. Er führte auch Ci-Belastungen unmittelbar vor und nach der letzten Äthernarkose aus. Die C/S-Kurven hatten in den beiden Fällen denselben Lauf. Dies stimmt also mit unseren in Abb. 5 vorgelegten Versuchen mit Urethannarkose überein.

M. referiert auch, als Kontrolle unserer in Abb. 4 gefundenen Tatsachen, zwei Experimente mit Nierenunterbindung ohne Narkose 1 bzw. 2 Tage nachdem notwendige Vorbereitungen in Äthernarkose unternommen worden sind. In den beiden Fällen stieg der C/S. Diese zwei Versuche scheinen aber nicht genügend beweisfähig mit Rücksicht auf die Schwankungen, die unser bedeutend grösseres Material zeigt. Wie früher hervorgehoben, ist für die Problemstellung wichtig, dass die Nieren ohne Steigerung des C/S entfernt werden können.

In noch zwei Versuchen hat M. intravenöse Belastung mit 40 mg Ci als einmaliger Dosis gemacht und dabei gefunden, dass die C/S-Kurve nach der Nierenunterbindung bedeutend höher liegt als vor derselben. Es

scheint, als ob unser Befund; dass die Ci-Belastung vor und nach der Nierenunterbindung fast identische C/S-Kurven geben kann, von grösserem Interesse wäre.

Übrigens findet M., in guter Übereinstimmung mit unseren Resultaten, dass früher nephrektomierte Kaninchen, deren C/S nach der Operation wieder gesunken ist, eine grosse Fähigkeit haben, intravenös zugeführte Ci zu eliminieren.

Zusammenfassung.

Verschiedene Forscher haben geltend machen wollen, 1) dass die Verbrennung der Citronensäure im wesentlichen in der Leber vor sich gehe; die Hypercitrikämie bei Leberschäden sei eine natürliche Folge der Hemmung dieser Leberfunktion; 2) dass die Nieren eine starke und die Leber eine nur geringe Fähigkeit besitze, Citronensäure zu eliminieren; eine sekundäre Nierenschädigung wird als mögliche Erklärung für die Steigerung des Citronensäuregehalts im Blutserum (C/S) bei Leberkrankheiten angesehen. Die Versuche, auf die sich die letztere Ansicht gründet, sind an narkotisierten Tieren ausgeführt worden.

Die vorliegende tierexperimentelle Untersuchung an Kaninchen will die Frage nach der Bedeutung der Nieren (und der Leber) für die Citronensäureverbrennung sowie die Einwirkung der Narkose auf den C/S unter wechselnden Versuchsbedingungen beleuchten. Die folgenden Ergebnisse erscheinen wichtig:

I. Eine sukzessive und starke Erhöhung des vorher normalen oder subnormalen C/S vollzieht sich in den ersten Stunden nach a) Nephrektomie in mässig tiefer Urethannarkose (wie schon von einem andern Untersucher gezeigt worden ist) oder kurzem Ätherrausch sowie b) Zuziehen von einige Stunden vorher im Ätherrausch angelegten lockeren Ligaturen um die Nierenstiele.

II. Eine solche Steigerung des C/S nach Nephrektomie blieb in den meisten oder mehreren Versuchen aus, a) wenn zwischen dem Ätherrausch und der Abschnürung der Nieren durch bei der Narkose angelegte Ligaturen 1—2 Tage verflossen waren, b) wenn die Nieren in sehr leichter Urethannarkose entfernt wurden.

III. Bei tiefer Urethannarkose kann der C/S ohne Nephrektomie steigen.

IV. Bei Belastung durch subcutan oder intravenös zugeführte Citronensäure vor und nach der Abschnürung der Nieren unter den

bei II a genannten Bedingungen fanden wir, dass die Herausnahme der Nieren nicht die Fähigkeit dieser Tiere vermindert, nach einer gewissen C/S-Steigerung für kürzere Zeit die einverleibte Citronensäure zu eliminieren.

Die Bedeutung dieser Befunde wird erörtert. Beide oben erwähnten Forscher dürften recht haben: nicht nur die Nieren, sondern auch die Leber (im nierenlosen Organismus dürfte die Citronensäure im wesentlichen in der Leber abgebaut werden) vermag in vivo Citronensäure in grossem Ausmass zu verbrennen. Die Schlussfolgerungen beider Forscher zur Erklärung der Hypercitrikämie bei Hepatitiden dürften nicht erschöpfend sein.

Die Untersuchung ist mit geldlicher Unterstützung seitens der »Stiftelsen Theresé och Johan Anderssons minne« durchgeführt worden.

Literatur.

Alwall, N.: dies. Arch. 1939, 102, 390; 1942, 110, 476; Arch. exp. Path. Pharm. 1941, 197, 353. — Mårtensson, J.: Acta physiol. scand. 1940, I. Suppl. II, 1943, 5, 188. — Sjöström, P.: Acta chir. scand. 1937, 79, Suppl. 49.

From the Blegdam Hospital (Infectious Diseases), the Municipal Hospital, Department of physical Therapy and the Laboratory for the Theory of Gymnastics, University of Copenhagen.

Electromyographical examination of patients suffering from poliomyelitis ant. ac. up to 6 months after the acute stage of the disease.

Ry

FRITZ BUCHTHAL and POUL HØNCKE.

(Submitted for publication October 5, 1943).

In recent years, electromyography has been employed for the differentiation of various types of muscle atrophy (Buchthal and Clemmesen 1941). Myogenic atrophy is thus accompanied by normal electrical activity, while in cases of neurogenic atrophy the electromyogram indicates a reduction of the number of active motor units by the occurrence of action potentials from single motor units without interference from neighbouring fibres (*single oscillations*) even during an attempt at maximum innervation.

In connection with poliomyelitis it is of special interest that there is a difference in the innervation mechanism between neurogenic atrophy of peripheral or radicular origin and atrophy caused by certain intramedullary diseases.

When leading off simultaneously from different regions of the same muscle, an expression of the innervation of its different motor units is obtained. During slight contraction, a normal or atrophic muscle shows an asynchronous activity of its different motor units when the atrophy is of peripheral or radicular origin. In the case of muscle atrophy due to pathological processes in the anterior horn cells however, as for instance in poliomyelitis seq., in amyotrophic

lateral sclerosis, and in progr. spinal muscle atrophy, a synchronous activity of the remaining active ganglionic cells is found, thus indicating for these intact cells an innervation which deviates from the normal. In typical cases, the more or less marked regularity of the muscle tone, tested stethoscopically makes it possible to differentiate between synchronous and asynchronous activity. Frequently, even the more regular vibrations of a synchronously working muscle can be palpated.

In the material recently published (Buchthal and Clemmesen 1943) all 17 patients with poliomyelitis (seq.) showed synchronous activity of the different motor units of the muscle. *We thought it of interest to investigate how early in the course of the disease this abnormal mode of innervation occurs.* By this, it may be possible to find out, whether synchronization can be interpreted as a regulative measure of the organism in order to mobilize simultaneously the greatest possible number of remaining motor units for a given movement, or whether it can be regarded as a consequence of cell injury. The injured ganglionic cell should be more easily amenable to irradiating stimulations from neighbouring ganglionic cells than is the normal cell, and the number of simultaneously excited cells would thereby be increased.

Pathologic-anatomically, poliomyelitis ant. ac. involves two parallel processes, viz. *parenchymatous changes* and *mesodermalgliogenous changes*. Parenchymatous processes, i. e. destruction of the ganglionic cells, which characterize the disease especially by their elective localization to the large anterior horn cells, may attain various degrees from temporary, repairable affections to complete neuronophagia. The mesodermal changes, i. e. the inflammatory cell infiltration of meninges or tissue in the grey substance, and later the gliogenous reaction, are not, as earlier assumed, secondary relative to the parenchymatous changes (Pette 1942). Their spreading does not always occur parallel, despite the mesodermal changes being strongest mainly in the tissue around the anterior horn cells. Meninges are also affected around the radices while an alteration of the peripheral nerves can not be observed. In the acute stage we find a marked oedema and a sanguiness of the medulla, so that the tissue protrudes under dissection.

Presumably, permanent loss of function of motor units can only be caused by parenchymatous cell destruction. As a cause of

temporary pareses one might assume mesodermal changes, e. g. the strong oedema and the increased intramedullar pressure. On the other hand, a slight injury of a ganglionic cell may be reversible and appear as a temporary loss of function.

In view of this heterogeneous pathogenesis of pareses in the acute stage, we have investigated whether electromyography can be considered as indication of the histological processes in poliomyelitis, whether it can be of significance for the *prognosis* of the individual muscle-group, and finally, whether it can be of use in differential diagnosis of diseases (such as radica-meningo-myelitis s. polyradiculitis) which may otherwise be difficult to distinguish from acute poliomyelitis.

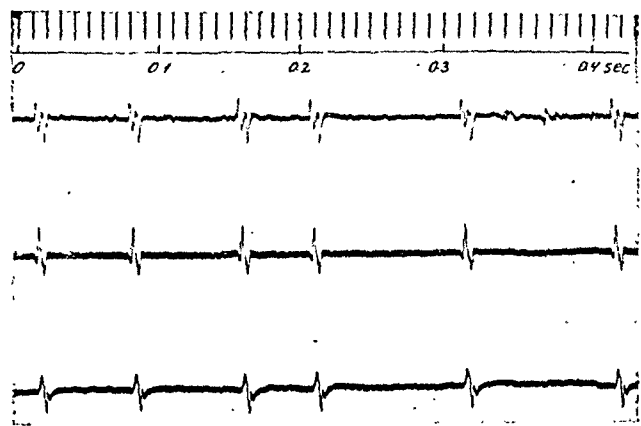


Fig. 1. Pat. E. J. (group A) synchronous activity in three leads in m. triceps (3 units force reduction).

During the poliomyelitis epidemic in autumn 1942, 47 patients, mainly from the Copenhagen community, were examined by electromyography. All cases delivered to the Blegdamshospital in September, October, and November 1942 showing aparalytic or paretic symptoms were examined, except children under 2 years and patients with severe respiratory paresis. In 21 cases, the patients were observed from the febrile, paralytic stage for a period of 6—7 months. In 17 cases, where the patients were delivered in an early stage of the disease, the beginning and the progression of the paresis could be followed. Inevitably, many aparalytic cases were also examined; the diagnosis was always based on the clinical picture, on the course of the disease, and on examinations of the spinal

fluid (cell content, albumin- and globulin determinations). In the more acute stage, the patients were examined 2—3 times a week, later once a week, and subsequent re-examinations took place after the course of 2 ½ and 5—6 months.

Action potentials were led off from the muscle by means of 3 concentric needle electrodes placed at a distance of 2—3 cm in the

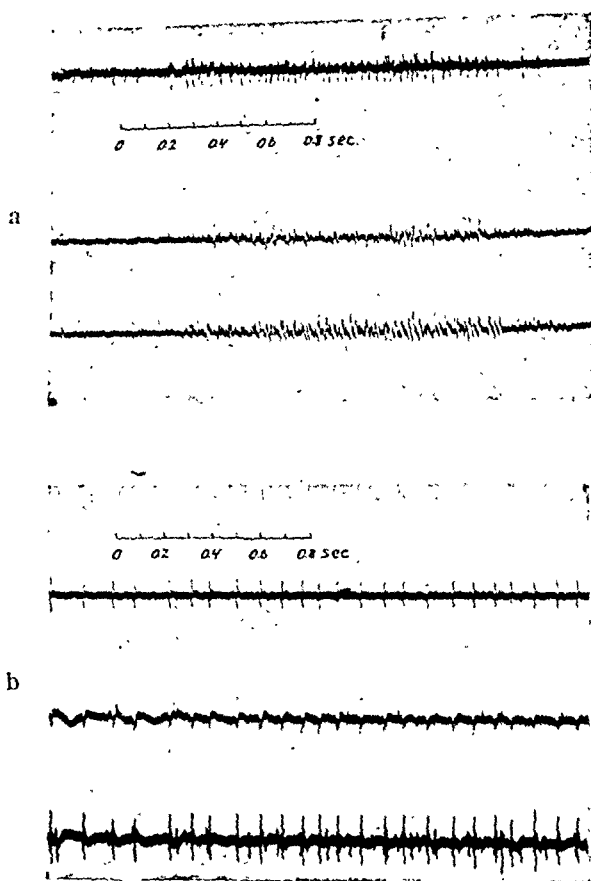


Fig. 2. Pat. N. P. (group A) three electrodes in m. tibialis ant.

a) asynchronous activity a few days after the appearance of the paresis.
b) later, synchronous activity (3 units force reduction).

same muscle, and were registered photographically by 3 mutually independent amplifiers and electrostatic oscillographs. A continuous control of the action potentials in a loud speaker is an essential facility of the examination. Control experiments indicate that even in strongly paretic muscles simultaneous leading off from the same motor unit is highly improbable. The curves obtained therefore are an average expression of the activity of *different*

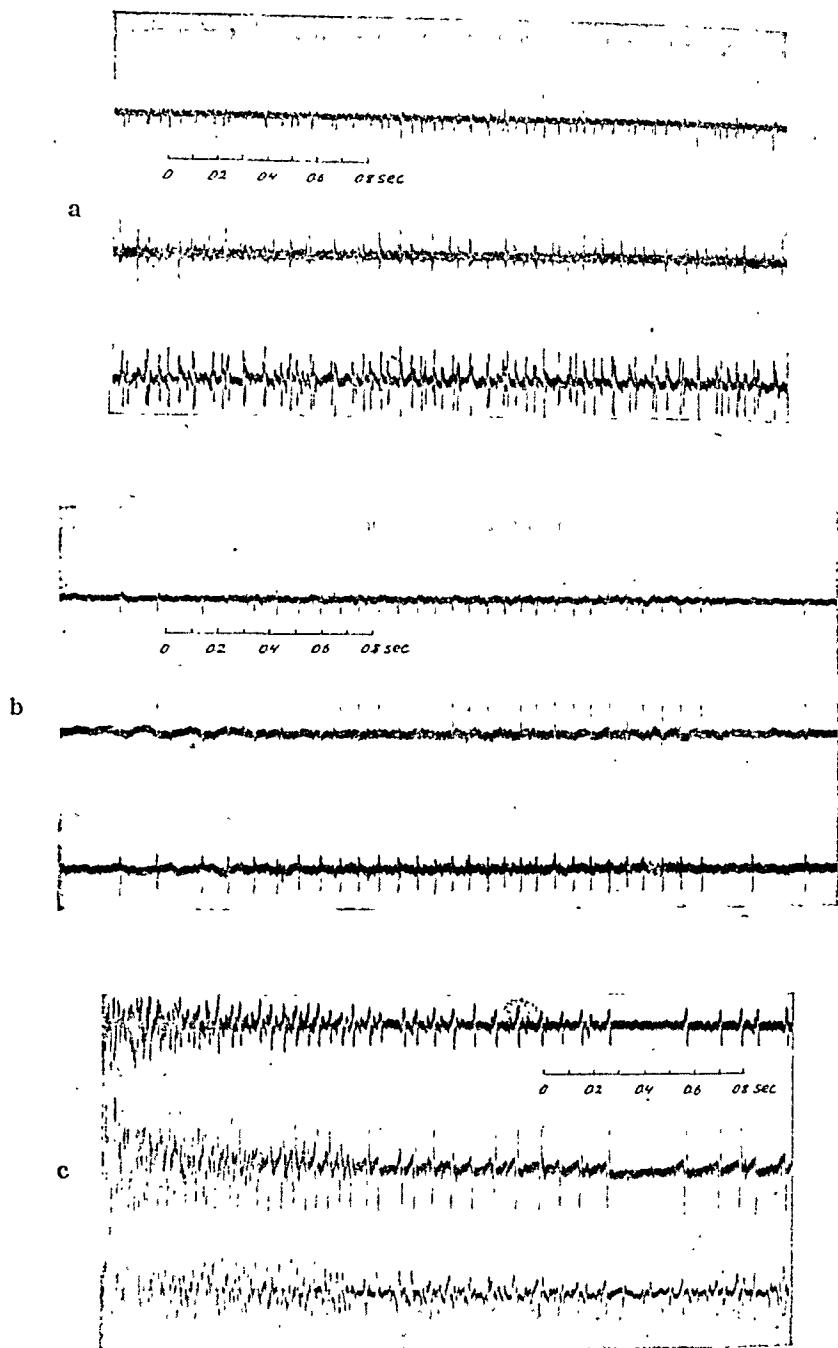


Fig. 3. a) Pat. E. A. (group D) asynchronous activity in three places of m. triceps (3 units force reduction).
 b) Pat. T. M (group A) synchronous activity in three places of m. vastus med. (3 units force reduction).
 c) Pat. J. S. (group B) three electrodes in m. biceps brachii; partly synchronous activity (3 units force reduction).

motor units. In normal muscle or in paretic muscle, when the paresis is of peripheral origin, synchronous activity of different motor units occurs only very rarely (Sommer 1941) and it never continues after frequency variations accompanying changes in contraction intensity (Buchthal and Clemmesen 1943).

In the *clinical estimation* of the paresis of a muscle or a group of muscles, a *slight paresis* is denoted by *1 unit* force reduction, a *moderate paresis* by *2 units*, and a *severe paresis* by *3 units* force reduction

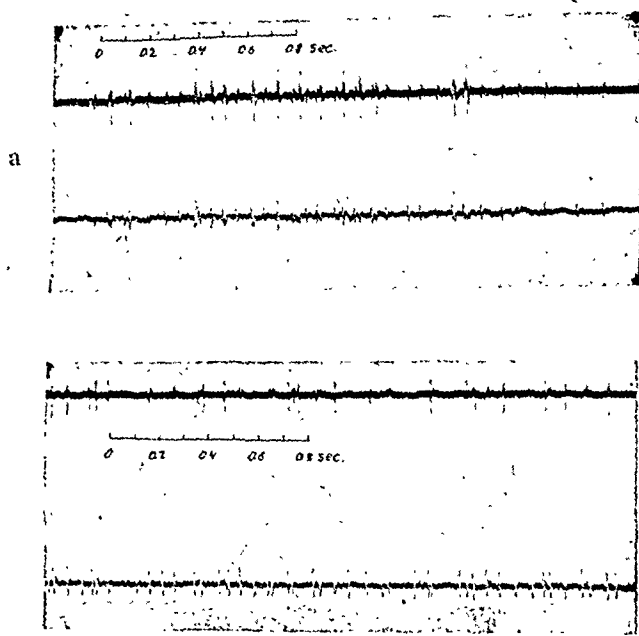


Fig. 4. Pat. K. L. (group C) three electrodes in m. tibialis ant. (2 units force reduction)

- a) synchronous activity on the first day of the paresis.
- b) asynchronous activity c. 1 week later.

(almost paralysis). The estimation on the basis of this rather rough graduation was found to be reproducible for different examiners.

In the acute stage of the disease in spite of meningeal symptoms the resting muscle showed no activity after a suitable placement. This was the case although the muscles offered strong resistance to passive movements and were very tender. Passive extension however, may very well give rise to action potentials due to reflex activity. Spontaneous activity in a resting muscle with a developing paresis was observed in one case only, while voluntarily innervated or incompletely relaxed muscles often showed intermittent

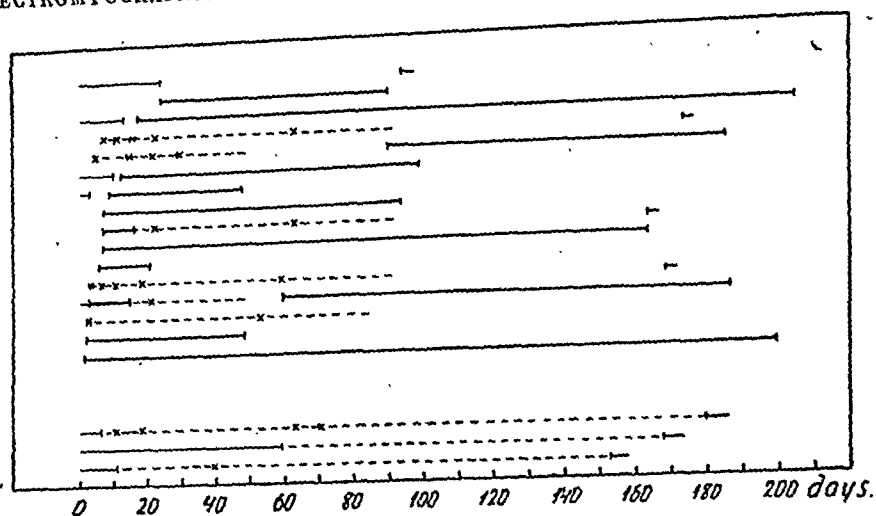


Fig. 5. Group A. Cases of continuously synchronous activity
 ——— a synchronous activity
 ——— synchronous activity
 - - - - - no activity
 Abscissa: time in days.

Thus, in the beginning as well as in later stages, electromyography can offer information concerning the degree of paresis of the individual muscle, while the clinical examination mainly estimates the activity of the muscle synergy.

The results of the electromyographical investigations may be grouped as follows.

A. Muscles continuously showing complete synchronization.

B. Muscles continuously showing partial synchronization characterized by synchronization either in two leads only, or over a short period during registration.

C. Muscles showing complete or partial synchronization during a limited period of the disease only.

D. Muscles which remain asynchronous during the whole course of the disease but which have clinical and electromyographical indications of severe or moderate paresis.

Group A comprises 19 cases of paretic muscles with a mean clinically estimated degree of paresis of 2.6 units per muscle at the maximum of the paralytic stage. Among these cases, 14 have a degree of paresis of 3 units, 3 a degree of paresis of 2 units, and 2 cases a paresis of 1 unit (maximum reduction in force corresponds to 3 units). Fig. 5 illustrates the appearance of synchronization as a function of time. The feint lines indicate the period of asynchro-

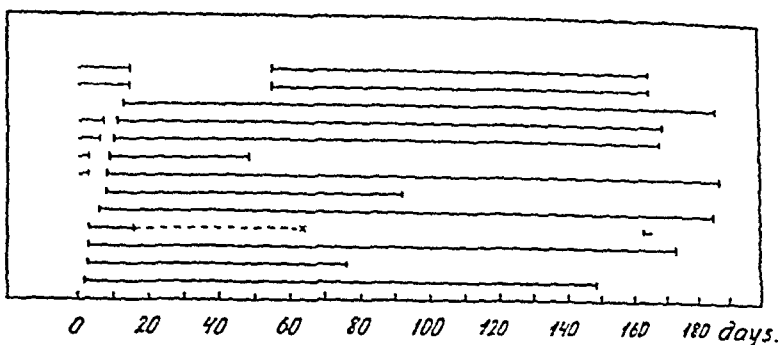


Fig. 6. Group B. Cases of continuous partial synchronous activity (synchrous in two leads)
 — asynchronous activity
 — partly synchronous activity
 - - - no activity
 Abscissa: time in days.

nous activity, the thick lines the period of synchronous activity, and the dotted lines the period where no activity is found.

In the majority of the cases synchronization occurs within 10 days after the appearance of paresis, in some cases as early as one day after the clinical manifestation of the paresis. The synchronous activity is not peculiar to certain muscles.

At the first and second re-examination, 3 and 6 months after the beginning of the disease, the mean force reduction was found to be 2.2 and 2.5, respectively, i. e. *no essential improvement as compared with the force reduction measured at the maximum of the paralytic stage (2.6).*

In the lower part of the diagram (Fig. 5), cases are represented where the electromyogram indicates that innervation has ceased completely for some time. When the activity returns, it is generally synchronous. Sometimes this lack of innervation appears a long time after the initiation of the paresis, but on the other hand some activity may reappear despite a long duration of the total paralysis (up to 60 days). This slight activity is of no practical significance for the mechanical action of the muscle. Vasomotor nerves are possibly less affected, which may influence the state of circulation of the respective muscle.

Group B. As regards the time of appearance of partial synchronization (Fig. 6), the same applies as for group A. In most cases, synchronization occurs in the course of the first 10 days after paresis sets in.

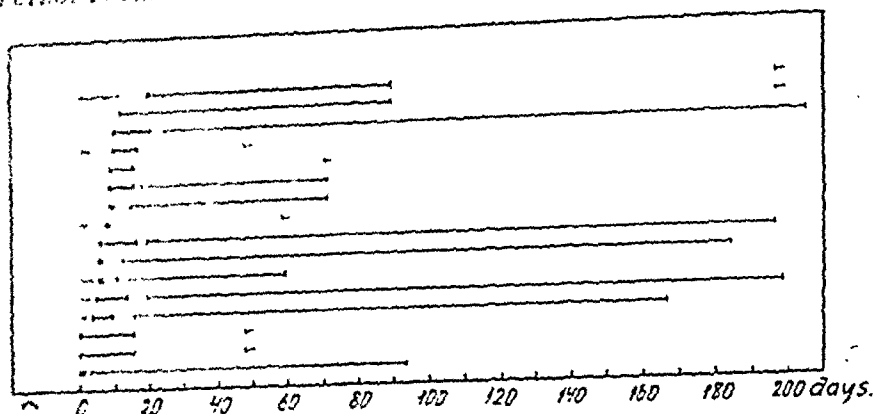


Fig. 7. Group C. Cases of temporary synchronous activity
 — asynchronous activity
 — synchronous activity
 Abscissa time in days.

The group comprises 13 muscles with an average degree of paresis of 2.5. Among these, 7 have a severe paresis (3 units), 5 a moderate paresis (2 units), and one a slight paresis (1 unit). In the first re-examination the mean degree of paresis was 2.2, in the second 1.9 units. *In contrast to group A with complete synchronization, the present group shows a tendency to improve.*

Group C. Also in this group comprising 16 muscles with temporary synchronization, it occurs in the first 10 days after the appearance of paresis, rarely lasting longer than the third week of the disease (Fig. 7).

A synchronization still present after the 20th day indicates a lasting synchronization.

The degree of paresis at the maximum of the paralytic stage is the same here as in the other groups (2.3). 6 cases had a severe, 7, a moderate, and 3, a slight paresis. *On re-examination, the pareses showed a noticeable restitution, at the first re-examination the mean degree of paresis was 1.5, at the second 1.6, thus showing no variation between the first and the second re-examination.*

Group D. This group contains 16 cases with asynchronous activity of motor units despite a marked degree of paresis in the paralytic stage. On an average, the force reduction here amounts to 2.1 units. 6 cases have a severe, 5, a moderate, and 5, a slight paresis.

In this group, the tendency to improvement is obvious as the mean force reduction after 3 and 6 months is 1.6 and 1.2, respectively.

Regarding the significance of synchronization for the prognosis our observations may be summarized as follows. *Total or partial synchronization within the first 2 weeks of the disease indicates a less favourable prognosis than continuous asynchronous activity, although there is a better chance for restitution than in the case of synchronization which outlasts the 3rd week of the disease. Synchronization still present after the 3rd week of the disease has a low chance of restitution, the chance being still less with total than with partial synchronization.*

In all probability, these results are valid not only for the examination of muscles during the poliomyelitis epidemic in question. The clinically differing degrees of severity of various epidemics are characterized mainly by the higher or lower localization of the disease in the medulla spinalis (Lassen 1939), while in different epidemics systematic variations in the degree of paresis of the individual muscles are not typical.

Naturally, the present groups cannot be as comprehensive as desired for a completely reliable statistic estimation of the results. The correlation between the clinical course and the electromyographical findings, as attempted in the groups, may nevertheless be useful in the prognostical estimation of the paresis of an individual muscle.

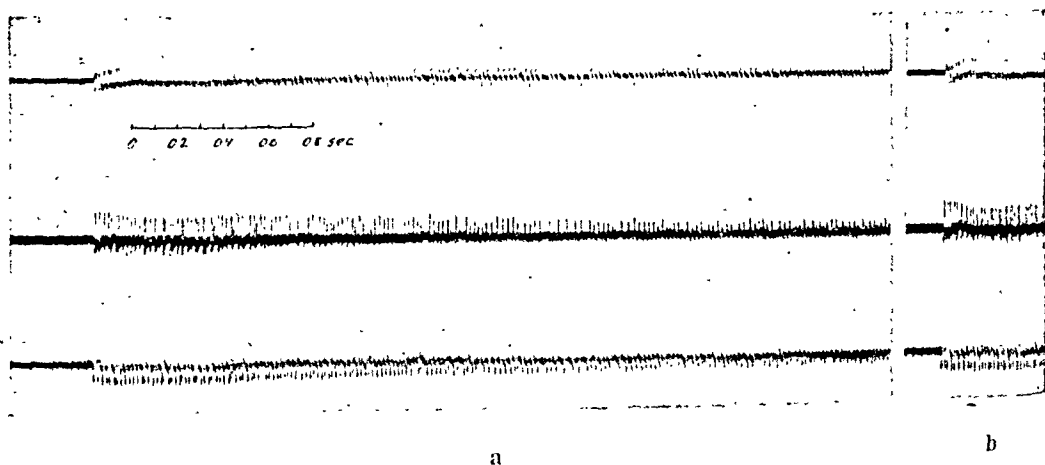


Fig. -8. Pat. J. P. (paresis after previous poliomyelitis). Three electrodes in m. vastus med.

- a) Fatigue experiments with gradual decrease in the amplitude of the action potentials.
- b) Innervation after c. 1 min. rest.

The influence of fatigue upon the action potentials in the first 4—6 weeks of the disease is essentially different from the effect of fatigue in the electromyogram of paretic muscles after previous poliomyelitis. In *normal* and atrophic muscles, when the atrophy is of peripheral origin, fatigue is accompanied by *missing out of single action potentials* and not by a decreasing amplitude of the oscillations. In stationary pareses after previous poliomyelitis however, complete fatigue is accompanied by a *gradual decrease in action potentials* of the single fibres (Fig. 8). Contractions accom-

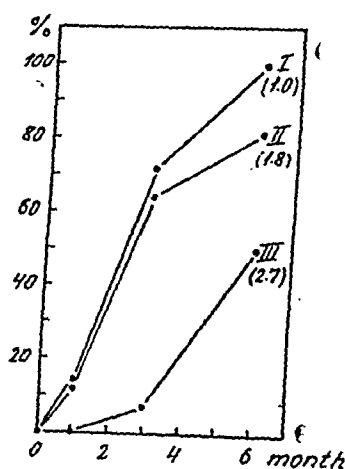


Fig. 9. Restitution of the pareses as a function of time

- I. slight pareses;
- II. moderate pareses;
- III. severe pareses;

The figures in brackets give units force reduction at the last examination. Ordinate: improvement in percent relative to the first examination. Abscissa: time in months.

panied by synchronous single oscillations are well suited for the study of the influence of fatigue upon the electrical activity of the single fibre. The effect of fatigue on the normal and stationary paretic muscle is investigated in detail by K. G. Bentsen. We shall therefore only mention some observations concerning the influence of fatigue during the first and later stages of the paresis.

The continuous decrease in the height of potentials during fatigue does not appear in the first month of the disease. The same muscle which 9 and 24 days after the appearance of paresis has no decrease in the amplitude of action potentials, however shows the phenomenon quite markedly in the re-examination 6 months later.

Table 2.
Fatigue experiments.

No of patient (muscle)	Days after appearance of paresis	Decrease in potential due to fatigue
9 ¹	3	—
8 ⁴	5	—
19 ¹	9	—
16 ¹	12	—
12 ¹	14	—
3 ¹	14	—
18 ¹	17	—
12 ⁵	18	—
19 ¹	24	—
6 ⁸	48	+
9 ¹	63	+
2 ⁶	63	+
12 ¹	69	—
12 ¹	76	—
18 ¹	96	—
2 ⁷	174	+
19 ¹	200	+

Table 2 contains the fatigue experiments arranged according to time since the outbreak of the disease. The decrease in potential difference due to fatigue could be found at the earliest 48 days after the paresis had set in.

In order to get an impression concerning progression or restitution of the paresis in poliomyelitis, the material is grouped according to the degree of paresis. Clinically estimated force reduction and the electromyogram are used as a measure of the degree of paresis. Fig. 9 shows the course of restitution as a function of time: *I.* for slight pareses (1—2 units force reduction and interference or transitory state in the electromyogram during an attempt at maximum innervation); *II.* for moderate and severe paresis (2—3 units force reduction and single oscillations in the electromyogram; *III.* muscles with continuous or temporary paralysis. All muscles in group I, 80% in group II, and 50 % in group III show restitution compared with the first examination. The majority of group II and especially of group III still shows a considerable force reduction at the last re-examination.

As regards the prognosis for certain muscles or groups of muscles the material indicates that restitution of the paresis of m. tibialis ant. and m. rectus femor. apparently occurs more rarely than in other muscles. The material available, however, does not permit a more exact estimation.

Discussion.

The electromyographical examination can be of interest in examining acute cases of poliomyelitis. By this method of examination it can be seen with certainty whether there is activity in the paretic muscle or not, a decision which cannot be obtained in any other way. In contrast to the current clinical opinion and to the general impression, the electromyogram indicates a continuous progression of the paresis up to 2—3 weeks after their appearance. Furthermore, the electromyogram supports the view that restitution may go on for months after the acute stage of the disease. The occurrence of synchronous activity between different motor units indicates that apparently also intact ganglionic cells can be affected by the disease, a symptom which is correlated with a less favourable prognosis of restitution in the respective muscle. The synchronization regularly present in stationary pareses after a previous poliomyelitis points in the same direction.

It is impossible to explain *all* temporary pareses as being caused by the oedema accompanying the inflammatory processes, as the reversibility of the changes extends over too long a period. Reversible slight injuries of the ganglionic cells may therefore be assumed to cause these pareses. The existence of such injuries becomes especially clear in cases where the innervation is temporarily annulled. Pareses which are restituted in the course of the first 4 weeks and are frequently accompanied by asynchronous activity are probably due to the temporary oedema.

Furthermore, the electromyogram may facilitate the *differential diagnosis* between poliomyelitis and polyradiculitis. In 7 cases of polyradiculitis (Buchthal and Clemmesen 1943) some of which were examined in the acute stage, no synchronous activity could be found despite severe pareses and lack of numerous motor units. Poliomyelitis, however, shows either synchronous activity which involves a less favourable prognosis, or asynchronous activity

with rapid restitution. In the cases of polyradiculitis investigated, the electromyogram indicates that the pareses are not caused by pathological processes in the anterior horn cells (cf. Fog and Lassen 1943).

The cause of synchronization must still be discussed on a somewhat hypothetic basis. The observations available, showing synchronization as early as the day after the paresis has set in, point to a causal connection with the injury of ganglionic cells, and it is less probable that we here deal with a compensation measure. This injury of ganglionic cells does not disturb their function, but facilitates an irradiation of impulses from neigh-

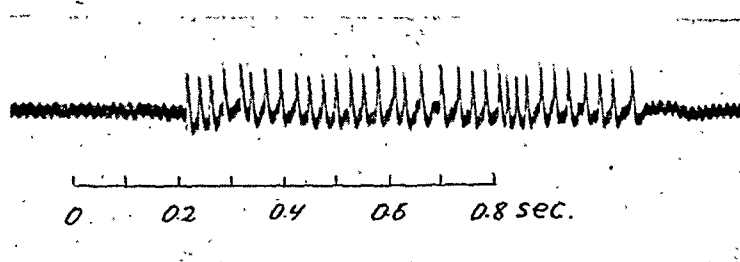


Fig. 10. Setting in of contraction in a paretic m. biceps brachii. The potentials appear immediately with relatively high frequency.

bouring cells. In favour of this interpretation is the observation that the start of the contraction is immediately accompanied by action potentials of high frequency in cases of synchronization (Fig. 10), while the normal and the neurogenic-atrophic and *not* synchronously innervated muscle *can* start a contraction with action potentials of low frequency. The high initial frequency should be caused by a mutual spreading (spatial summation) of excitations reaching the single ganglionic cell with a minor phase difference. In the central nervous system, synchronization of excitation processes by a spreading of impulses from neighbouring fibres has been demonstrated experimentally by Renshav and Therman (1941). After strychnine poisoning, Bremer (1941) found an irradiation of impulses to neighbouring segments despite a total cross section of medulla spinalis in between them, so that irradiation could only occur by leading-over of action potentials which stimulate the disconnected segments.

In connection with these considerations some observations may be mentioned regarding the *electromyogram* of 6 patients in *lumbar anaesthesia* (0.15 g procain intralumbar). Herniotomia had been performed on the patients in question. Action potentials in m. tibialis ant. were registered from complete paralysis during the maximum effect of the anaesthesia until the motor paralysis had disappeared. This occurred in the course of 5—20 min. During this period, a *temporary synchronous activity* was found on 5 of the 6 patients, even at a time when numerous motor units were already functioning. It is still undecided how far novocaine, apart from the radices, affects the ganglionic cells in the medulla spinalis [cf. a survey of Aa. Als-Nielsen (1935)]. The present observations indicate that it affects the anterior horn cells and that temporary affections of these cells may occur, leading to the special type of innervation.

Summary.

In 21 of 47 cases of acute poliomyelitis, the development of the pareses and their restitution is followed electromyographically. Generally, neither the acute phase nor the later stages of the disease show spontaneous activity in relaxed muscles. The synchronous activity recently found in apparently intact motor units (stationary paretic muscles after poliomyelitis) is in some cases observed during the acute phase of the disease. Synchronization may appear very early after the pareses have set in and is presumably caused by irradiation of impulses over a larger range of ganglionic cells (facilitation of spatial summation).

A comparison of different types of innervation (synchronous, partly synchronous, and asynchronous activity) as evident from the electromyogram, with the clinical course of the pareses, indicates that the chance of restitution is most favourable in cases of continuous asynchronous activity and less so when synchronous activity is lasting.

Furthermore, electromyographical examination reveals that a paresis may progress for some time after the febrile stage, and that restitution of the paretic muscle may in any case continue up to 6 months.

References.

Als Nielsen, Aa.: Om Lymbalanaesthesi med Tropacocain, Disputats København 1935. — Bremer, F.: Arch. internat. Physiol. 1941. 51. 211. — Bremer, F.: Schweiz. med. Wschr. 1941. 71. 400. — Buchthal, F. and Clemmesen, Sv.: Acta psych. et neurol. 1941, 16, 143. — Buchthal, F. and Clemmesen, Sv.: Acta psych. et neurol. 1943. — Fog, M. and Lassen, H. C.: Ugeskr. f. Læger 1943. 105. 249. — Lassen, H. C.: Ugeskr. f. Læger 1939, 101. 80. — Pette, H.: Die akut entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems Leipzig 1942. — Renshav, B. and Therman, P. O.: Amer. J. Physiol. 1941. 133. 96. — Sommer, J.: Z. f. Neurol. u. Psychiatr. 1941. 172. 500.

From The Chemistry Department of The Carlsberg Laboratory, Copenhagen.

Director: Professor, Dr. phil. K. Linderstrom-Lang.

The cystine content of serum albumin in amyloidosis.

By

MOGENS FABER.

(Submitted for publication September 22, 1943).

In spite of the fact that the clinical picture of amyloidosis, both the secondary and the atypic primary, is well known, only very little is understood at present regarding the responsible processes.

Eklund and Reimann sum up the various theories in the following groups:

- A: Abnormal protein metabolism.
- B: Antigen antibody union and subsequent precipitation.
- C: Protein absorption.
- D: Abnormal reticulo-endothelial tissue.
- E: Hyperproteinemia.
- F: Hyperproteinemia and changed reticulo-endothelial tissue.

Of these, A and E are particularly dominant in the rather scarce literature of recent date, even though B too must be mentioned and a participation of the reticulo-endothelial tissue must be considered a necessity.

Amyloidosis, as is well known, is first of all observed as a complication in long standing secreting inflammatory processes. It may also be found in certain types of cancer, and in myelomatosis. This form is encountered most frequently in liver, spleen and kidneys.

The atypic amyloidosis seems to present an entirely different form. Here we most frequently find isolated nodules of amyloid in different organs.

The best information regarding the development of the amyloid is obtained, however, from experiments on animals, especially mice. After subcutaneous injections of dissolved protein, like casein or bacterial suspensions (thus presumably an immunization) there is observed, after 5 to 6 weeks, a development of amyloid intracellularly in the reticulo-endothelial cells of liver and spleen. During the earliest stages it may be demonstrated as crystals in the cells. Later the cells are filled, and first then are extra-cellular deposits observed. Such experiments on mice show, moreover, that the diet is of significance to the development. Amyloid may be produced by one-sided nutrition (Kuczynski), and a sufficiently good diet may partly prevent the formation after casein injections and partly give rise to a more rapid removal of the amyloid after the cessation of the injections (Grayzel et al.)

The interpretation of these experiments is, as mentioned, extremely vague — and it does not become less vague by the fact that the true composition of the amyloid is not as yet known, except for its being a protein. While it is definitely established that amyloid may contain chondroitin sulphuric acid, the available analyses seem to indicate that this is not always so (Hanssen and Heinlein). Most investigators find 1—3 per cent S, but Eppinger finds no cystine nitrogen in amyloid from an atypic localized lung amyloid. This uncertainty is undoubtedly due to the circumstance that it has not yet been possible to obtain a dissolved amyloid preparation free from other tissue.

Investigations on the behavior of the serum proteins during amyloidosis in the human clinic are very scarce. As a rule, a hyperglobulinemia is encountered, most pronounced in myelomatosis. This observation seems, however, to be somewhat in conflict with the animal experiments. In the latter it seems the easiest to produce amyloidosis in the animals which are the poorest producers of antibodies, and hence form less serum globulin, mice being an example. Good antibody producers, like rabbits, have more difficulty and take more time in forming amyloid. A peculiar observation has been made by Achard and co-workers who investigated the serum proteins in rabbits during amyloid formation. In the few

Table 1.

Patients with amyloidosis and proteinuria.

Total serum protein %	Serum albumin				Serum globulin		Urine	
	Total Albumin		Soluble Fraction.		% in serum	Cystine %	Al- bumin cystine %	Glu- bulin cystine %
	% in serum	Cystine %	% in serum	Cystine %				
4.60	1.34	1.13			3.26	2.03	2.82	1.96
3.03	1.06	2.18	0.92	2.87	1.97	2.00	2.65	1.69
3.21	1.39	2.05	0.45	2.70	1.92	2.04	2.70	1.99
4.96	2.04	1.85	0.85	2.97	2.92	2.17	3.15	1.85
4.32	1.57	2.06		2.94	2.77	1.95	3.15	1.85

Table 2.

Patients with Amyloidosis without proteinuria.

Serum protein %	Serum albumin		Serum globulin	
	% in serum	Cystine %	% in serum	Cystine %
6.33	3.10	3.03	3.33	1.90
5.68	1.77	3.00	3.91	2.00

animals that formed amyloid they did not observe the usual rise in the globulin fraction.

However, it is not the serum globulin alone that may be changed in amyloidosis. During investigations on the cystine content of serum albumin in patients with proteinuria it is found that the serum albumin in cases of amyloid Nephrosis deviated characteristically from that of the other subjects examined. (Faber).

As regards details of the analyses reference is made to previous publication (Faber). Serum is fractionated with ammonium sulphate whereupon nitrogen is determined according to Parnas and Wagner and cystine according to Cassel and Brand. As normal values for normal persons the albumin showed 4.75 and the globulin 1.95 per cent cystine. In patients with heavy proteinuria the cystine content of the albumin was found to be considerably reduced, but dialysis yielded a sparingly soluble protein with a low cystine content. The part which remained in solution now had the

same composition as the urine albumin and the albumin in normal serum except in cases of amyloid nephrosis.

Table 1 shows the results obtained in case of patients with amyloidosis. It is here a question of verified cases of secondary amyloidosis. In the 5 cases the diagnosis is confirmed by autopsy. The last case is clinically confirmed, first of all by the proteinuria. It will be seen from the table that all cases in the soluble fraction of the albumin present a cystine content of about 3 per cent spreading between 2.70 and 3.05 per cent. An exception is found in case No. 1 where the serum albumin is not further fractionated, so that here it is only the urine albumin that shows the characteristic conditions. That it is not proteinuria that is responsible for the anomaly is moreover seen from the circumstance that two cases of amyloidosis without proteinuria show the characteristic deviation from the normal. The cystine content of the serum globulin has not deviated from the normal 1.95 per cent in any of the studied cases.

The significance of the change of the serum albumin observed cannot as yet be judged on the basis of our limited knowledge regarding the nature of the amyloidosis. In the main, two explanations seem plausible. One is that the change found is a link in the changes responsible for the amyloidosis, which in that case must be considered as a rather general change in the protein formation of the organism. In that case one would also expect to find this change early or even before the amyloidosis becomes manifest, and in amyloidosis localized solely to the kidneys. Another possibility is that the change observed is secondary after an amyloidosis which has produced a change in the capacity of the liver to form serum albumin. When considering how relatively little even a well pronounced amyloidosis may change the liver cells, such an explanation seems rather improbable. Moreover, the serum albumin formation would in that case have to be transferred to the reticulo-endothelial tissue of the liver, which at present there is no reason to assume.

Summary.

In a number of patients with definite amyloidosis it is shown that the serum albumin in its cystine content deviates characteristically from the normal, being 3 % against the normal 4.75 %.

The cause of this deviation is discussed. No explanation can be given, but it is pointed out as most probable that the change of the serum albumin is a link in the protein changes which give rise to the amyloid deposit.

References.

- Ch. Achard, M. Bariety, A. Codounis et H. Hadjigeorges: C. R. Soc. Biol. 108 — 702 — 1931. — C. M. Eklund and H. A. Reimann: Arch. Parth. 21 — 1 — 1936. — H. Eppinger: Biochem. Zeitschr. 127 — 197 — 1922. — M. Faber: Acta Medica Scand. in press. — H. G. Grayzel, M. Jacobi, H. B. Warshall, M. Bogin and B. Kramer: Acta Pædiatrica 16 — 176 — 1933. — H. G. Grayzel, M. Jakobi, H. B. Warshall, M. Bogin and B. Kramer: Arch. Path. 17 — 50 — 1934. — O. Hanssen: Biochem. Zeitschr. 13 — 105 — 1905. — H. Heinlein: Arch. exper. Path. u. Pharm. 149 — 119 — 1930. — M. H. Kuczynski: Arch. f. Path. Anat. 239 — 184 — 1922.
-

Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität Kopenhagen
(Chef: Professor, Dr. med. J. Engelbreth-Holm).

Die Gauchersche Krankheit.

Mit der Beschreibung eines Falles, der Veränderungen in der
Hypophyse und im Hypothalamus zeigte.

Von

GUNNAR TEILUM.

(Bei der Redaktion am 22. September 1943 eingegangen).

Die Lipoidosen können der chemischen Natur des abgelagerten Lipoids nach in 3 Gruppen geteilt werden und zwar die Cholesterin-, Cerebrosid- (Kerasin-) und Phosphatid- (Sphingomyelin-) lipoidosen. Unter diesen umfasst die 1. Gruppe eine Reihe verschiedener Krankheiten (Xanthomatosen) mit zum Teil verschiedener Morphologie, Pathogenese und Symptomatologie, während jede der zwei letzten Gruppen nur durch eine bestimmte Krankheit repräsentiert wird: die Gauchersche bzw. Niemann-Picksche Krankheit, die beide auch in morphogenetischer Hinsicht viel schärfer abgegrenzt sind, als die Xanthomatosen. Diese letzteren kommen am häufigsten vor, nach ihnen kommt die Gauchersche Krankheit mit im Ganzen etwa 150 beschriebenen Fällen und schliesslich folgt die seltenere Niemann-Picksche Krankheit.

Eine gesamte Darstellung der pathologischen Anatomie der Lipoidosen und eine auf dieselbe aufgebaute Beschreibung und Abgrenzung der einzelnen Formen wurde von Letterer (1939) gebracht, der mit Recht darauf aufmerksam macht, dass die zwischen

den einzelnen Gruppen, besonders zwischen der Gaucherschen und Niemann-Pickschen Krankheit bestehenden Berührungspunkte oft nur rein äusserer Art sind und uns hinsichtlich der Klärung des Wesens der Krankheit eigentlich nicht wesentlich weiter gebracht haben.

Rein morphologisch scheint eine ziemlich scharfe Trennung zwischen den zwei letztgenannten Leiden zu bestehen, die namentlich in Bezug auf das reticuloendotheliale System eine sehr verschiedene Ausbreitung zeigen. Bei der Gaucherschen Krankheit spielen im Lipoidanhäufungsvorgang nur die Reticulum- und Adventitiazellen und andere histiocytäre Elemente eine Rolle. Dies gilt nicht für die endothelialen Komponenten des R. E. S. wie bei der Niemann-Pickschen Krankheit, wo auch die Parenchymzellen in einer Reihe von Organen (Milz, Leber, Niere, Nebenniere und Darmepithel) das Phosphatid aufnehmen, so wie auch Pickzellen mesodermaler Herkunft in wechselnden Mengen ubiquitär in allen Organen vorkommen können. Bei der Gaucherschen Krankheit spielt neben der Lipoidanhäufung ausserdem auch die *Proliferation* von Reticulo- und Histiocyten eine wichtige Rolle (Schlagenhauser, Pick u. a.), so dass das Leiden als eine echte Reticulo-Histiocytose anzusprechen ist.

Nicht nur die Pathogenese der Gaucherschen Krankheit ist uns immer noch unklar. Die vorliegenden Untersuchungen lassen noch nicht erkennen, in welchem Grade es sich hier um einen ubiquitären Prozess handelt, da — wie Letterer hervorhebt — genügend eingehende Untersuchungen aller Organe in Wirklichkeit nur in wenigen Fällen vorliegen. Es ist hier fraglich, wie streng die Cerebrosidanhäufung teils an die bestimmte Zellenart und teils an bestimmte Organe gebunden ist.

Während *Gaucherzellen* einer sogenannten akuten infantilen Form des Leidens auch ausserhalb des hämatopoetischen Systems (z. B. in Schilddrüse, Thymus und Lungen) zu finden sind, sind die Veränderungen bei der adulten Form gewöhnlich an Milz, Knochenmark, Leber und Lymphdrüsen gebunden. Es werden jedoch 3 Fälle mit Gaucherzellen vorkommen in den Lungen (Merklen, Waitz & Warter, Myers) bei Erwachsenen beschrieben. In einem Fall wurden die Zellen nur im Sputum nachgewiesen, im anderen (sezierten Fall) wurden sie ausser an den gewöhnlichen 4 Lokalisationsorten auch in den Lungen und Meningen, aber

nicht im Cerebrum gefunden. Die Art der Zellen und des eventuellen Lipoides aller dieser Fälle wurde, wenngleich die theoretische Möglichkeit ihrer Zugehörigkeit zu den Gaucherzellen vorliegt, angezweifelt (Thannhauser), und es sind somit beim Erwachsenen nicht mit Sicherheit Gaucherzellen in anderen Organen als den 4 oben genannten nachgewiesen worden. Was speziell das *Zentralnervensystem* anbelangt, sind *Gaucherzellen* im Cerebrum nicht nachgewiesen worden, weder bei der adulten, noch bei der infantilen Form mit neurologischem Syndrom, bei denen die Veränderungen in den grossen und kleinen Pyramidenzellen der Hirnrinde ihren Sitz haben.

Um die Frage zu klären, ob beim Erwachsenen innerhalb dieses Organgebietes eine solche gesetzmässige Lokalisation vorliegt, wurde in einem typischen, seziierten Fall von Gaucherscher Krankheit bei einer 50-jährigen Frau die systematische histologische Untersuchung so gut wie aller Organe vorgenommen.

Krankengeschichte.

Die meisten klinischen Befunde stellte Professor Meulengracht zur Verfügung, der die Krankheit ursprünglich diagnostizierte und die Patientin eine Reihe von Jahren u. a. in der Abteilung B des Bispebjerghospitals behandelte, woselbst die Patientin wiederholt lag.

Anamnese: Pat. ist eine 50-jährige verheiratete Frau. Vor 15 Jahren wurde zufällig eine Splenomegalie festgestellt, die seither zeitweilig drückende Schmerzen leichter Art verursacht hat. Ab und zu war die Pat. ikterisch und oft hatte sie blaue Flecken an den Beinen. Ueber ähnliche Fälle in der Familie ist nichts bekannt. Der einzige Sohn der Pat. ist 18 Jahre alt und gesund. Nie Gelenkrheumatismus, Scharlach oder Tuberkulose. Menopause vor 6 Jahren.

Objektive Untersuchung: Bei der Aufnahme in der Abteilung B am Bispebjerghospital 1938 folgender Befund: *Haut* trocken, etwas runzelig; an den dem Licht ausgesetzten Stellen, besonders im Gesicht, an der Vorderseite des Halses und an den Hand- und Fingerrückseiten typische bräunliche Pigmentierung. In den *Conjunctiven* die den Pingueculae ähnlichen gelbbraunen, keilförmigen Verdickungen, die für die *Gauchersche* Krankheit charakteristisch sind. Keine periphere Lymphdrüsenanschwellung. *Gl. thyreoidea* nicht vergrössert. *Steth. cordis et pulm.:* o. B. *Abdomen:* Milz stark vergrössert, reicht mit ihrem Vorderrand bis 2 cm rechts vom Nabel, der Unterrand ruht auf der Crista iliaca. Der untere *Leberrand* ist 4 Fingerbreiten unter dem Rippenbogen fühlbar. Die *unteren Extremitäten* zeigen ausgedehnte Suggilationen sowohl an den Ober- als an den Unterschenkeln, ausserdem Petechie und kleinfleckige bräunliche Pigmentierung unten an den Beinen. Bewegungssensibilität und Reflexe normal.



Fig. 1. Gaucher-Milz (Gewicht 2100 g, Länge 28 cm). An der Schnittfläche multiple Knötchen mit Fibrose u. Blutung.

Urin: \div (alb., sang.), Mikro.: \div Cylinder. + Urobilin (Spuren).

Blutuntersuchungen: Bei der Aufnahme: Blutungsdauer (Duke): 17 Min., Venenblut: Ikterusindex (Meulengracht): 5. Hämoglobin 33 %, Erythrocytenzahl 1680000, Leucocytenzahl 1600, Blutplättchen 58000.

Differenzialzählung: Segmentkernige 68, stabkernige 4, grosse Lymphocyten 9, kleine Lymphocyten 10, Monocyten 8 und eosinophile 1. WaR. \div , Widal \div , S. R. 35 mm. Blutlipide nicht untersucht.

Verlauf: nach wiederholter Bluttransfusion steigt Hb. auf 66 %. Das Leiden schreitet im übrigen gleichmässig vorwärts. 1942 zog sich Pat. durch einen Fall ein Kopftrauma zu, war nicht bewusstlos, lag eine Woche im Bett und fühlte sich hierbei wohl. Hierauf mit kurzen freien Intervallen etwas geistesabwesend und unklar; wurde in das Rigshospital (Abteilung N, später Abteilung A) eingewiesen, wo man allgemeine Kraftlosig-

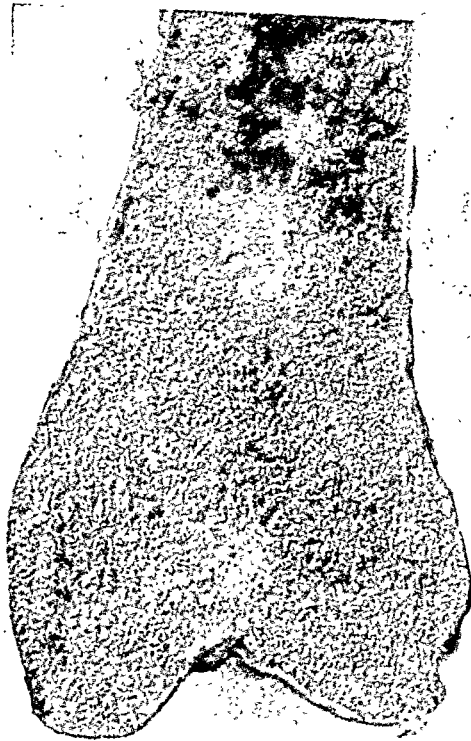


Fig. 2. Unteres Femurende mit diffuser Ausdehnung des Gaucher-gewebes im Mark und Verdünnung der Rinde ober den Condylen.

keit ohne elektive Paresen feststellte. Babinski \div Blutdruck 105 mm, Temperatur 37. Der Tod trat am Tage nach der Aufnahme ein.

Autopsie: Nicht abgemagert. Gewicht 50 kg. *Augen:* ausser den Arcus seniles findet man an den Conjunctivae gelbe keilförmige Verdickungen, die symmetrisch, mit der Basis am Cornealrand und den Spitzen an den Canthus ext. und int. gelegen sind.

Haut: blass, an der Halsvorderseite im Gesicht und an den Händen bräunlich pigmentiert. Ausserdem bräunliche kleinfleckige Pigmentierung der unteren Unterschenkelgebiete. An den Handrücken und Unterschenkeln blaurote Gruppierungen von kleinen Blutungen in der Haut. Keine Oedeme.

Knochen: Bei der Durchsägung des unteren Femurendes typische Deformität mit Verwischung der normalen gebuchteten Konturen ober den Kondylen, ein Befund, der der röntgenologisch beschriebenen *Erlenmeyer*-kolbenform entspricht (Fig. 2). Die stark verdünnte Rinde ist hier von dem umgebildeten und stark hyperplastischen Markgewebe, welches grau-rot ist und verstreut festere graugelbe Gebiete enthält, nach aussen gepresst. Das Brustbein und die Lendenwirbelsäule zeigen nach der Durchsägung weiches graurotes Markgewebe.

Keine Hyperplasie des Lymphoidgewebes an der Zungenwurzel, keine Pigmentierung der Rachenschleimhaut. Schilddrüse o. B. Thymus wiegt 20 g. Die Lungen und Bronchien zeigen über eine purulente Bronchitis hinaus keine abnormen Befunde. Die Hals-, Bronchial-, Hilus- und Lumbalymphdrüsen sind bis haselnussgross, weich, nicht infiltriert. Die Schnittfläche gleichmässig dunkelrot. Herz, Kranzarterien und Lungen-schlagader o. B. Die Aorta zeigt diffuse Atheromatose und mässig gelbbraune Färbung der Intima.

Peritonäum: Kein Ascites. *Leber* vergrössert (Gewicht 3730 g, $32 \times 30 \times 8$ cm), von braungelber Farbe. Die Oberfläche nicht granuliert, stellenweise aber leicht unregelmässig. Die Schnittfläche gleichmässig hell bräunlich, ohne sichtbare Cirrhosenzeichnung. Die Konsistenz etwas vermehrt. Keine Knötchen oder Infiltrate. Die *Gallenblase* enthält ca. 10 ganz kleine Konkremeute. *Pankreas:* o. B. *Nebennieren:* die Rinde schmal, keine Adenome.

Die *Milz* ist bedeutend vergrössert (Gewicht 2100 g, $28 \times 18 \times 8$ cm). Die Oberfläche hell, von grau-bräunlicher Farbe, glatt und zeigt, besonders am vordersten Rand, mehrere prominierende, knotenförmige Stellen. An der Schnittfläche (Fig. 1) verstreut scharf begrenzte feste Knötchen mit einem Durchmesser bis zu 6 cm. Diese zeigen eine hellere gelblichere Farbe als das übrige homogene dunklere Gewebe. Im grössten der Knötchen fibröse Strahlen und zahlreiche kleine Blutungen.

Nieren, Harnwege und Geschlechtsorgane o. B.

Kranium: frisches, linksseitiges subdurales Hämatom (ca. 1 cm dick) mit geschichteten Fibrinmembranen. Rechtsseitig leichte Braunfärbung der Dura, aber keine grössere Blutung. Die Gyri links bedeutend abgeflacht.

Histologische Untersuchung.

So gut wie alle Organe wurden untersucht.

Über die Hämatoxylin-Eosin und van Gieson-Hansen-Färbung hinaus wurden die Bindegewebsfärbung nach Mallory, die Eisenfärbung nach Turnbull, eine Retikulinfärbung, sowie die Sudanfärbung an Gefrierschnitten angewendet.

In der *Milz* (Fig. 4) findet man das normale Pulpagewebe vollständig von grossen unregelmässigen Haufen und Strängen grosser runder, meist sehr heller Zellen, den sogenannten *Gaucherzellen* (G. Z.), die von zerstreuten Resten lymphoiden Gewebes umgeben sind, verdrängt. Das Cytoplasma in diesen G. Z. zeigt bei stärkerer Vergrösserung eine durch die Ablagerung der homogenen Substanz bedingte feinere oder gröbere vacuolare Struktur.

Es handelt sich somit nicht um eigentliche Vakuolen, sondern um feinere oder gröbere Pseudovakuolen, die oft nebeneinander in der gleichen Zelle vorkommen. An einigen Stellen werden grössere zusammenfliessende Tröpfchen im Cytoplasma gebildet, welches im übrigen von einem feinmaschigen Netz durchzogen ist, was besonders in den kleineren vakuolisierten Zellen, die in unserem Falle im Knochenmark dominieren, her-

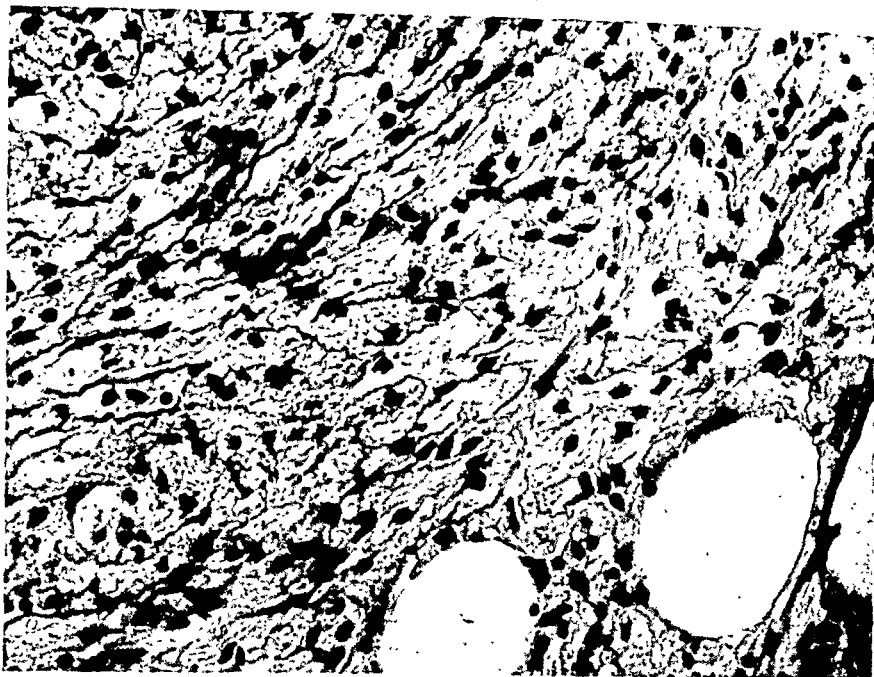


Fig. 3. Gaucher-Zellen im Knochenmark mit typischer netzförmiger Struktur des Cytoplasma (v. Gieson-Hansen, 340 \times).

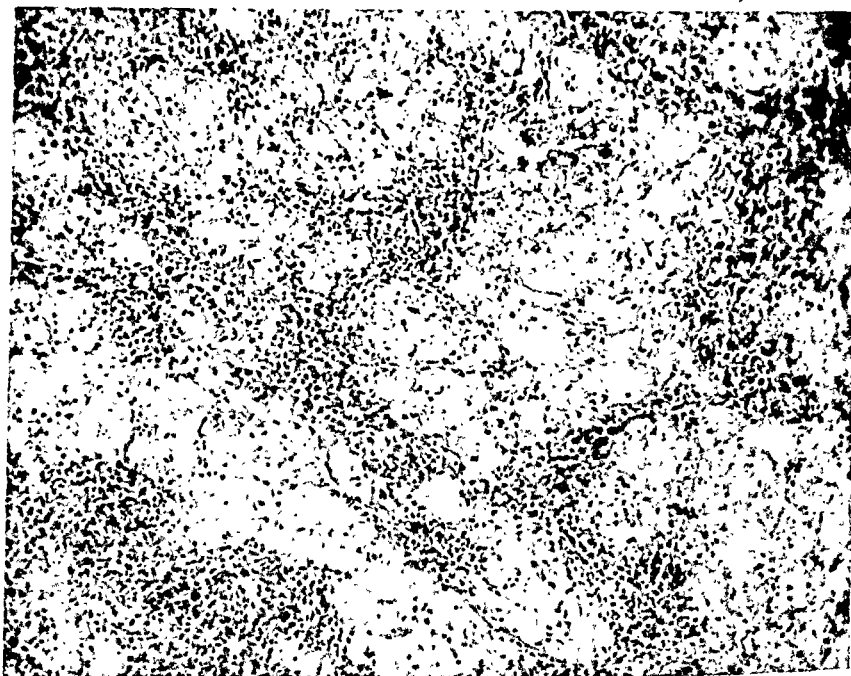


Fig. 4. Gaucher-Zellen in der Milz. Alveoläre Anordnung grosser, heller Zellen. (v. Gieson-Hansen, 110 \times).

vortritt. Die abgelagerte Substanz füllt nicht allein die grösseren Vakuolen, sondern auch überall die feinen Maschen im Cytoplasmanetz aus, welches letztere sehr deutlich im ungefärbten Präparat ersichtlich ist und besonders schön nach der Mallory-Färbung hervortritt. Das Netz und die Konturen der Zellen treten mit tiefblauer Farbe hervor, während die eigentliche Gaucher-Substanz eine hellbläuliche Färbung annimmt. Die Kerne fehlen nicht selten; sie liegen in der Regel exzentrisch oder peripher und zeigen bei der Malloryfärbung ein lockeres Chromatinnetz und leuchtend rote Nukleolen. Man hat den Eindruck, dass die etwas grösseren oft ganz hellen G. Z., die in der Milz besonders zahlreich sind, den späteren Stadien entsprechen, während die etwas dunkleren kleineren und dichter gepackten Zellen frühere Stadien mit allen Übergängen zu Retikulumzellen repräsentieren.

Die beschriebenen knötchenförmigen Gebiete in der Milz bestehen aus einem sehr dichten hyalinisierten Bindegewebe mit isoliert oder in kleinen Reihen gruppierten G. Z., die sich als sehr grosse Riesenzellen mit unregelmässig gebuchteten Umrissen, oft auch in länglicher oder dreieckiger Form (Fig. 5) darbieten. Sie enthalten 20 oder mehr peripher gestellte Kerne, während das Cytoplasma von grossen, unregelmässig tröpfchenförmigen Ablagerungen erfüllt ist, die die normale Zellstruktur vollkommen zersprengt haben.

Hierdurch entsteht eine nicht geringe Ähnlichkeit mit grossen lipoidhaltigen Fremdkörper- oder Toutonzellen, die in gewissen Xanthomen zu beobachten sind. Die Turnbullfärbung zeigt in der Milz extrazelluläre Hämosiderinanhäufung, die sich als körnige Masse darstellt, während das Cytoplasma selbst mehrererorts in den G. Z. eine ganz schwache diffuse bläuliche Färbung annimmt. Bei der Sudanfärbung der Gefrierschnitte geben die Zellen jedoch keine Lipoidreaktion.

Das Knochenmark in Sternum, Wirbelsäule und Femur zeigt zahlreiche anastomosierende Stränge dicht gepackter längerer G. Z., die die Gefässwände vollständig umgeben. Das Cytoplasma ist hier nicht so hell wie in der Milz, und grössere Vacuolen sind nur in einzelnen Zellen zu beobachten. Dahingegen tritt hier die netzartige Zeichnung, auch bei der Anwendung gewöhnlicher Färbungsmethoden sehr hervor (Fig. 3). Das normale Markgewebe ist stark reduziert und zeigt verstreut kleine Häufchen von Reticulumzellen mit Übergängen zu eigentlichen G. Z. Ausserdem sind Reste von Knochenbälkchen und Fettgewebe ersichtlich. Keine Fibrose, Nekrose oder Blutung. Eisenpigment kommt nur sehr vereinzelt vor, wobei sich die G. Z. mit der Turnbullfärbung nicht färben.

Die Leber. Während die G. Z. somit im Knochenmark und in der Milz vollständig dominieren, in welchem letzteren Organ sie die eigentliche Ursache zu der Vergrösserung desselben darstellen, trifft dies Vorwiegen der G. Z. für die Leber nicht zu. Die hervorstechendste Veränderung besteht hier in einer mehr oder weniger ausgesprochenen Vermehrung der interlobulären Bindegewebssepta, wodurch eine beginnende Cirrhosenzeichnung mit der Neigung, das Lebergewebe in Läppchen von etwas wechselnder Grösse aufzuteilen, entsteht.



Fig. 5. Grosse Riesenzellenformen in der Milz mit konfluierenden Ausfällungen und zahlreichen peripheren Kernen (Mallory, 270 \times).

In den in der Regel langstreckten Maschen dieser fibrillären Bindegewebsstränge sieht man längliche G. Z. (Fig. 8), die isoliert oder in kleinen Gruppen mit ganz wenigen Elementen vorkommen. In den Kapillaren, in den *Kupfferschen* Sternzellen oder in den grösseren Gefässen kommen keine G. Z. vor. Die Fibrose scheint besonders vom Bindegewebe, welches um die porto-biliären Stämme und um die Vena centralis herum gelagert ist, seinen Ausgang zu nehmen. Keine Proliferation der Gallengänge und keine Entzündungsreaktion.

Ausser den G. Z. verstreut im Bindegewebe isolierte Leberzellen. Die hier gelagerten G. Z. sind von den histiocytären Elementen des interacinösen Bindegewebes, welches sekundär proliferiert und eine Atrophie des Leberparenchyms hervorruft, abzuleiten. Die fibrösen Veränderungen sind hier nicht so wie in der Milz rein lokaler Art, sondern diffus über die ganze Leber verbreitet.

Die *Lymphdrüsenknoten* zeigen in den verschiedenen Regionen Anhäufungen von G. Z. in sehr wechselnder Menge. In den peripheren Drüsen fehlen die G. Z. vollständig, während sie sich in den abdominalen und thoracalen Drüsen bald — wie in der Milz — diffus durch das Gewebe strecken, bald auf den Randsinus beschränken.

Die G. Z. sind hier ziemlich hell, rund und vakuolisiert vom gleichen Typus wie in der Milz. Es wird keine Fibrose beobachtet.

Bei der Untersuchung der *Hypophyse* sieht man im Hinterlappen Anhäufungen von dicht gepackten Zellen, die in Bezug auf Lagerung,



Fig. 6. Gaucher-Zellen im Hypophysenhinterlappen. (v. Gieson-Hansen, 115 \times).

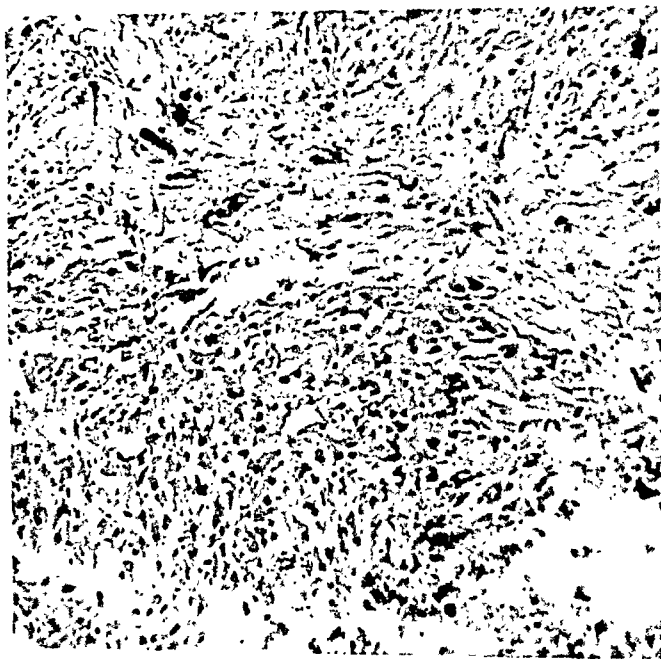


Fig. 7. Gaucher-Zellen im Hypothalamus (v. Gieson-Hansen, 115 \times).

Aussehen, Cytoplasma- und Kernstruktur die für die G. Z. charakteristischen Befunde zeigen. Das Cytoplasma ist fein vacuolisiert und zeigt stellenweise deutliche Netzstruktur. Es werden alle Übergänge von Mikrogliazellen zu den G. Z. beobachtet, welche letzteren am dichtesten im hintersten äussersten Teil des Hinterlappens gelagert sind (Fig. 6), während sie sich nach innen gegen die Vorderlappengrenze zu nach und nach verlieren und nach oben zu — dem Infundibulum entlang — bis zum Hypothalamus erstrecken (Fig. 7), wo man eine dichte Anhäufung findet, die gegen das sie umgebende Hirngewebe ziemlich scharf abgegrenzt ist. Dementsprechend findet man bei der Weil-Färbung Markscheidendegeneration, so wie auch die nahe liegenden Ganglienzellen stark geschwollen sind. In den sudangefärbten Gefrierschnitten sind diese Zellen nicht gefärbt, während man im Corpus striatum mehrerorts freie Fettanhäufung in der Nähe der Gefässe sieht. Die Zellen enthalten im Hinterlappen, besonders in der peripheren Zone Anhäufung von Hämosiderin in grossen, körnigen Massen. Das Cytoplasma färbt sich bei der Malloryfärbung heller oder dunkler blau. Es besteht keine Fibrose. Nach ihrer Lagerung, Struktur, Färbung und ihrer Infiltration im Hinterlappen, Infundibulum und Hypothalamus können diese Zellen nur als G. Z. aufgefasst werden, indem sie hier von den Mikrogliazellen abgeleitet sind.

Im Gehirn selbst findet man besonders perivascular Oedem, Ganglienzellendegeneration, beginnende Neuronophagie und Fettdegeneration. Die Leptomeningen zeigen Hyperämie, Oedem und blutpigmenthaltige Makrophagen.

Das subdurale Hämatom ist ganz frisch und zeigt erst beginnende Organisation. Von den beschriebenen Zellenanhäufungen im unteren Teil des Hypothalamus abgesehen, findet man im Gehirn und den Hirnhäuten keine G. Z. Unter anderem wurden der Frontallappen, Putamen, Pons u. m. untersucht.

Die Nebennieren enthalten keine G. Z. Das Mark ist sehr dunkel pigmentiert und zeigt bei der Turnbullfärbung Hämosiderose. Keine Fibrose.

In den anderen untersuchten Organen wurden keine G. Z. nachgewiesen. In der Schilddrüse reichliche Anhäufung von Blutpigment. Thymus, Pankreas, Mamma, Uterus und Salpinx o. B. Die Ovarien fibrös. In der Haut reichliches, basal in der Epidermis gelagertes Pigment (Melanin). Keine Hämosiderose. Die Schleimhäute (Zunge, Pharynx, Oesophagus) und die Gaumenmandeln enthalten keine G. Z., kein Melanin und zeigen im Ganzen keine besonderen Befunde. In den Lungen mässige Stauung und Blutpigment. Keine G. Z. im Myocardium, Peri- und Endocardium, Aorta, Nieren, Vesica, Ventrikel, Dünn- und Mastdarm, Gallenblase, quergestreifte Muskulatur und Nervengewebe o. B.

In den Kniegelenkssynovialen zahlreiche perivascular hystiocytäre Infiltrate, keine G. Z.

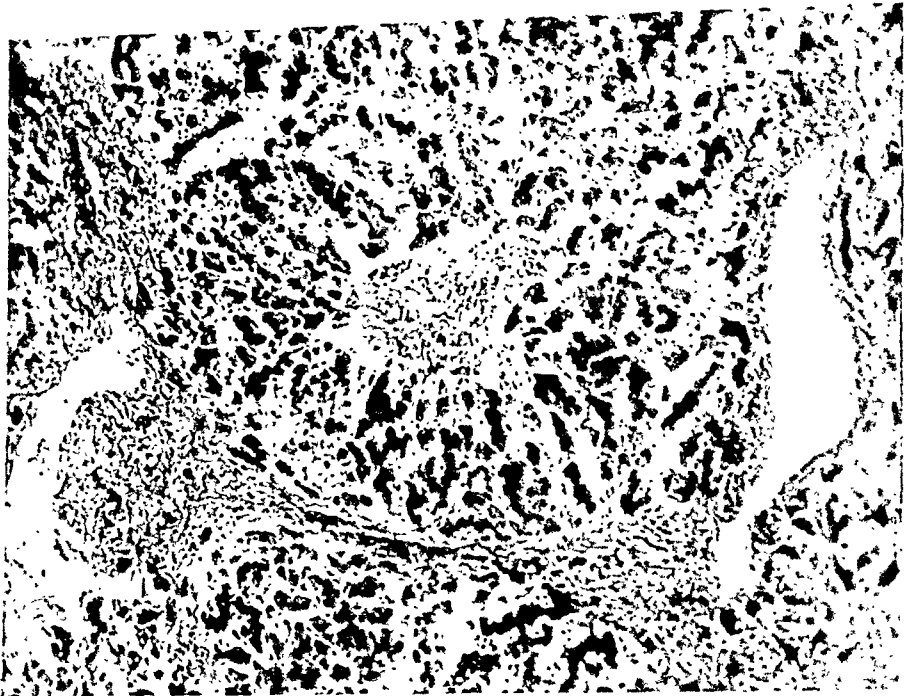


Fig. 8. Cirrhotische Leberveränderungen mit verstreuten Gaucher-Zellen im interlobulären Bindegewebe (Mallory, 100 \times).

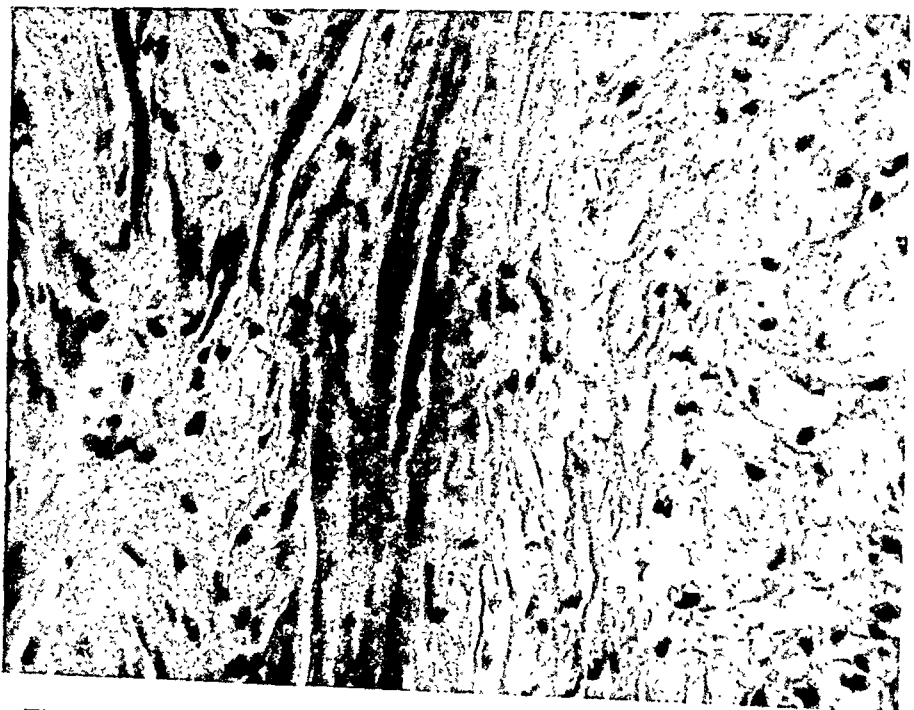


Fig. 9. Lokalisierte Fibrose in der Milz (v. Gieson-Hansen, 340 \times).
13 — *Acta med. scandinav.* Vol. CXVI.

Untersuchungen über den Lipoidgehalt von Milz und Leber.

Die Lipoidanalyse von Milz und Leber (nach wenige Tage währender Formalinfixierung), die am biochemischen Institut der Universität von den Herren Dr. phil. E. Hoff-Jørgensen und Dr. J. Egsgaard vorgenommen wurde, gab folgende Ergebnisse.

	Milz	Leber
Trockensubstanz %	21.6	24.0
Tot. Lipoid, % der Trockensubstanz	31.0	46.0
Phosphorlipide „	5.6	10.0
Cholesterol „	2.3	1.8
Cerebroside „	17.6	10.4
Neutralfett „ (Rest)	5.5	23.8

Epikrise.

Bei einer 50-jährigen Frau, die seit 15 Jahren charakteristische Symptome der Gaucherschen Krankheit dargeboten hatte (Splenomegalie, typische Hautpigmentierungen und gelbbraune, keilförmige Verdickungen der Conjunktivae, Thrombopenie, Leukopenie, hämorrhagische Diathese) trat im Anschluss an ein Kopftrauma unklares Sensorium samt universeller Kraftlosigkeit ohne elektive Paresen ein.

Bei der Sektion wurden in der Milz, im Femurknochenmark, in der Wirbelsäule und im Brustbein samt in der Leber und den Lymphdrüsenknoten Anhäufungen charakteristischer Gaucherzellen gefunden. In der Leber wurde eine bedeutende Vermehrung des interlobulären Bindegewebes beobachtet, in welchem die Gaucherzellen in kleineren Gruppen oder isoliert gelagert vorkamen.

In der Milz grosse, fibröse hyalinisierte Gebiete mit sehr grossen unregelmässigen Gaucherzellen, die zahlreiche peripher gestellte Kerne aufwiesen und von grossen tröpfchenförmigen Ablagerungen erfüllt waren.

Bei der histologischen Untersuchung so gut wie aller Organe und Gewebe mit Hinblick auf das Vorkommen von Gaucherzellen wurden dieselben im Hypophysenhinterlappen nachgewiesen, von wo aus sie sich dem Infundibulum entlang zum Hypothalamus hin fortsetzten, wobei sie dichte Häufchen bildeten. In der Umgebung

Markscheidendegeneration. Darüber hinaus keine Gaucherzellen im Gehirn.

Die unmittelbare Todesursache bildete ein frisches subdurales Hämatom. In anderen Geweben oder Organen wurden keine typischen Gaucherzellen beobachtet.

Die Haut zeigte basal in der Epidermis reichliche Melanineinlagerung, während in verschiedenen Organen eine ausgesprochene Hämosiderose beobachtet wurde.

Bei der chemischen Analyse wurden in Milz und Leber ein Cerebrosidgehalt von 17.6 und 10.4 % (der Trockensubstanz) nachgewiesen, während der Cholesteringehalt 2.3 bzw. 1.8 % betrug.

Vorkommen, Pathologie und Pathogenese.

Gaucher, der diese Splenomegalieform zuerst beobachtete (1882), fasste sie als primären Tumor, als Milzendotheliom auf. Nach und nach kam man von dieser Auffassung ab und sprach von einer Systemkrankheit oder von einer Krankheit im reticulo-endothelialen System (Eppinger). Die Knochenveränderungen bei der Gaucherschen Krankheit wurden erst 1905 beobachtet (Brill, Mandlebaum & Libman). Die Ablagerung einer fremdartigen Substanz wurde zuerst von Marchand vermutet, der die Theorie einer Geschwulst oder einfachen Hyperplasie fallen liess. Mandlebaum & Downey rechneten mit einer Stoffwechselstörung, und Epstein & Lorenz zeigten als erste, dass der abgelagerte Stoff ein Cerebrosid, Kerasin ist, eine Entdeckung, die später u. a. von Pick bekräftigt wurde.

Die Pathogenese ist unklar. Die Hypothese einer einfachen Zuführung und Ablagerung von Kerasin, die mit der Cholesterinablagerung der sekundären Xanthomatose analog ist, scheint unhaltbar zu sein, nachdem Thannhauser, Benotti & Reinstein nachgewiesen haben, dass das Kerasin und andere Cerebrosiden niemals im Blutserum vorkommen; weder bei normalen Menschen, noch bei an Gaucherscher Krankheit Leidenden. Sie fassen deshalb die Krankheit als eine reticuläre oder histiocytäre Cerebrosidose mit einer ihr zu Grund liegenden Dysfunktion der eigentlichen Reticulumzellen, eine intrazelluläre Stoffwechselstörung auf, die zu vermehrter Kerasinsynthese samt nach und nach zur Anhäufung dieses Stoffes in den Zellen führt. Ausserdem wird angenommen.

dass diese Dysfunktion von einer Gleichgewichtsstörung der Enzyme, die für die Kerasinbildung von Belang sind, verursacht wird. Experimentell lässt sich nur temporär eine Anhäufung von Cerebrosiden in den Reticulumzellen hervorrufen, das Leiden lässt sich somit nicht reproduzieren.

Die Gauchersche Krankheit wird als ziemlich selten angesprochen. Pick (1926) hat Daten über 39 Fälle eingezogen, später wurden zahlreiche neue Fälle beobachtet und bisher sind nun etwa 150 Fälle des Leidens publiziert. Die Krankheit ist hereditär bei Frauen häufiger als bei Männern und kommt besonders bei Juden vor. Nicht selten wird sie bei Geschwistern gefunden, während sie nur in einem einzelnen Fall bei Eltern und Kindern beschrieben ist. Das Leiden kommt teils in einer akuten infantilen Form, bei der das Gehirn mit Veränderungen in den grossen und kleinen Pyramidenzellen der Rinde mit einbezogen ist und bei der der Tod in der Regel im Laufe des 2. Lebensjahres eintritt, und teils in der hier beschriebenen adulten Form, die sich in jedem Alter manifestieren kann, jedoch am häufigsten bei Kindern und oft in der ersten Dekade auftritt, vor.

In Skandinavien wurden Fälle von E. Meulengracht (1925 und 1941) und Lindau (1928) beobachtet, der gleichzeitig Gehirnveränderungen bei der infantilen Form beschreibt (1930). Die pathologische Anatomie wurde u. a. von Epstein (1924) und Letterer (1939) beschrieben, während Thannhauser (1940) in seiner Monographie über die Lipoidosen eine umfassende Darstellung bringt.

Klinik.

Das klinische Bild wird bei der adulten Form in der Regel von der Milzvergrösserung und den Knochenveränderungen beherrscht. Das Gewicht der Milz lag hier (2100 g) etwas unter dem Durchschnittsgewicht, welches bei 25 Fällen 2800 g betrug (Thannhauser); höhere Grade wurden beobachtet (bis zu ca 8000 g). Im vorliegenden Fall scheinen die Knochenveränderungen trotz ihrer Ausbreitung keine hervortretenden Symptome gegeben zu haben. Ab und zu kommen Knochenschmerzen, die mit Osteomyelitis oder Neuritis verwechselt werden können, vor, wie auch Gibbusbildungen oder Spontanfrakturen beobachtet werden können. Durch die Proliferation der G. Z. tritt eine Decalcination und Rarifikation der ossösen Struktur ein. Besonders typisch zeigt sich die Knochenver-

änderung der Krankheit im unteren Femurdrittel, wo die normale Kontur ober den Kondylen parallel mit der Cortexverdünnung verschwindet. Die hierdurch entstehende fast pathognomonische Deformität hat man röntgenologisch morphologisch mit einer Erlenmeyerflasche verglichen. Darüber hinaus beobachtet man charakteristische fleckige Decalcination, während cystische Defekte wie sie bei der Schüller-Christianschen Krankheit zu beobachten sind, seltener vorkommen. Im Vergleich mit der Milzgeschwulst ist die Lebervergrößerung in der Regel mässig. Die peripheren Lymphdrüsen sind meistens nicht vergrößert, während die thoracalen und abdominalen Drüsen weich und leicht geschwellt sind.

Die bräunliche Pigmentierung der dem Licht ausgesetzten Gebiete ist auf das Melanin hinzuführen. Auch eine symmetrische Pigmentierung der unteren Gliedmassen ist typisch (Groen & Mitarbeiter).

Die symmetrischen, gelbbraunen, keilförmigen Verdickungen in den Conjunctivae entwickeln sich in der Regel vor den 20-iger Jahren und wachsen sehr langsam. Sie haben eine nicht geringe diagnostische Bedeutung und werden, wenn sie mit Milzvergrößerung und Knochenveränderungen einhergehen, als pathognomisch angesprochen.

Die hämorrhagische Diathese, die hier Sugillationen und ein subdurales Hämatom hervorrief, ist auf eine Thrombopenie zurückzuführen.

Auch eine Leukopenie kommt häufig vor, während charakteristische Veränderungen des Blutbildes nicht beobachtet werden.

Unter den Leberfunktionsproben zeigen die Galaktosenprobe und Takata-Reaktion in der Regel normale Befunde, während das Serumbilirubin (wie auch in diesem Falle) leicht vermehrt ist. Die Blutlipide zeigen nichts charakteristisches. Das abgelagerte Lipoid-Kerasin kommt nicht im Serum vor. Das Totalcholesterin ist in der Regel normal oder subnormal mit normalen Esterquotient je nach dem Zustand des Leberparenchyms (Thannhauser).

In den Frühstadien, in denen die wenig charakteristischen Blutveränderungen mit der Milzgeschwulst vergesellschaftet vorkommen, hat eine Sternalpunktur mit dem Nachweis typischer G. Z. im Knochenmark (Fig. 3) entscheidende Bedeutung.

Pathochemie.

Die chemische Organanalyse zeigte im vorliegenden Falle einen ganz bedeutenden Cerebrosidgehalt in Leber und Milz, 10.4 bzw. 17.6 % der Trockensubstanz, während normal nur Spuren dieses Stoffes in diesen Organen vorkommen.

Bezüglich der Blutlipide siehe oben.

Pathologisch-anatomischer Befund im eigenen Fall.

Die Gaucherzellen, die sich von den lipoidgefüllten Zellen sowohl der Xanthomatose (Schaumzellen), als der Niemann-Pickschen Krankheit unterscheiden, zeigen in der Regel sehr charakteristische Merkmale. Form, Grösse, Kernanzahl und Lagerung wie auch die Struktur des Cytoplasma können jedoch ziemlich wechseln.

In diesem Fall waren die Zellen in der Milz und in den Lymphknoten meist rund und zeigten oft ganz helles Cytoplasma, während sie zum Beispiel im Knochenmark und im Hypothalamus dichter gepackt lagen, eine länglichere Form und gleichzeitig ein etwas dichteres und dunkler gefärbtes Cytoplasma zeigten, was vermutlich den jüngeren Stadien der Cerebrosidanhäufung entspricht. Das beschriebene feindrahtige Netzwerk ist in den am geringsten »vacuolisierten« Zellen am deutlichsten und tritt besonders bei der Malloryfärbung hervor (Fig. 3), bei der die Zellkonturen und Netzstrukturen tiefblau gefärbt werden, während die fein verteilte abgelagerte Gauchersubstanz, die überall die feinen Maschen der Struktur ausfüllt, eine helle, bläuliche Färbung annimmt. In den späteren Stadien, die besonders in der Milz gefunden wurden, bilden die Ablagerungen grössere, teilweise konfluierende Tröpfchen im Cytoplasma, indem sie dieses teilweise verdrängen. Die runden Kerne sind in den G. Z. meistens exzentrisch oder randgestellt, was Epstein als Verdrängungserscheinung auffasst, und zeigen bei der Malloryfärbung ein sehr lockeres Chromatinnetz mit leuchtend roten Nucleolen.

In den grossen fibrösen, knötchenförmigen Gebieten in der Milz (Fig. 5) beobachtet man isolierte sehr grosse G. Z. (über 100 μ) mit bis zu 20 peripher gestellten Kernen. Sie sind von sehr unregelmässiger Form: länglich oder dreieckig und mit einzelnen sehr grossen tröpfchenförmigen Ablagerungen, die die normale Zell-

struktur vollständig gesprengt haben, angefüllt. Diese Zellen sind vermutlich als ein besonderer Typus lipoidhaltiger Fremdkörperriesenzellen aufzufassen und sind nicht ohne Ähnlichkeit mit gewissen Formen der sogenannten *Toutonzellen*, die in Xanthomen vorkommen können. Es scheint, als ob die G. Z. und deren tröpfchenförmige Ausfällungen in diesen Zellen zu grossen Klumpen mit zahlreichen peripheren Kernen zusammengeschnolzen sind.

Mehrerorts im Knochenmark und in der Milz Übergänge von normalen Reticulumzellen zu G. Z., im Hypophysenhinterlappen von Mikrogliazellen zu G. Z.

Die G. Z. färben sich im Gegensatz zu Xanthom- und Niemann-Pickschen Zellen nicht mit Sudan oder anderen Lipoidfärbungen.

An einzelnen Stellen dahingegen beobachtet man nach der *Turnbullfärbung* eine diffuse helle Blaufärbung des Cytoplasma, welches hier gelöstes Hämosiderin enthält. In gewissen Organen entsteht eine sekundäre Fibrose. Während diese in der Milz nur eine lokale Erscheinung in Form eigentümlicher Knötchen, die auf der Ober- und Schnittfläche zu beobachten sind (Fig. 1) und die ausserdem Restchen von Gauchergewebe mit den oben beschriebenen Riesenzenen und Blutungen beobachten lassen darstellt, tritt sie in der Leber diffus auf und geht mit fibröser Verdickung des interlobulären Bindegewebes einher, wodurch eine beginnende Cirrhosenzeichnung entsteht (Fig. 8).

Die fibrillären Strähne umschliessen verstreute und gruppierte G. Z. Die Fibrose ist um die Gefässe, sowohl die *Venae portae* als die *Venae centrales* herum am ausgesprochensten. Keine Gallengangproliferation oder zelluläre Infiltration. Das Bindegewebe proliferiert auf Kosten des Lebergewebes und enthält neben den G. Z. isolierte Reste von Leberzellen.

Eine systematische histologische Untersuchung so gut wie aller Organe, die zur Beleuchtung der Frage über die Lokalisation dieser Veränderungen angestellt wurde, lässt erkennen, dass hier mit Hinblick auf die Cerebrosidablagerung eine ausgeprägte Organ- und Zellenelektivität vorliegt.

Es ist bekannt, dass die endotelialen Elemente des R. E. S. nicht in die Veränderungen miteinbezogen sind, die nur Reticulumzellen (Milz, Knochenmark, Lymphdrüsenknöten) und histiocytäre Elemente (in der Leber besonders ausgesprochen) umfasst. Darüber hinaus zeigt es sich jedoch, dass ausser an diesen 4 Stellen

grosse massive Anhäufungen typischer G. Z. im Hypophysenhinterlappen (Fig. 6) vorhanden waren, die sich längs des Infundibulum in den basalen Teil des Hypothalamus hinauf fortsetzten (Fig. 7). Dahingegen wurden in keinem der übrigen Organe Zellen gefunden, die als G. Z. identifiziert werden konnten, speziell nicht in den Lungen, Nebennieren oder anderen endokrinen Organen.

Diese Beobachtungen deuten daraufhin:

1) dass es sich bei der Gaucherschen Krankheit um einen Prozess handelt, der sich auf ganz bestimmte Zellen in bestimmten Organen lokalisiert und der also nicht ubiquitär vorhanden ist, wenngleich verschiedene Lokalisationen in den verschiedenen Einzelfällen nicht ausgeschlossen werden können.

2) dass die Mikrogliazellen des Hypophysenhinterlappens eine besondere Rolle innerhalb des R. E. S. spielen müssen, da sie im beobachteten Falle, der im übrigen eine so ausgesprochene Zellen-elektivität erkennen lässt, miteinbezogen sind.

In dieser Verbindung sei die früher beobachtete Miteinbeziehung von Hypophysenhinterlappen und Hypothalamus bei anderen Krankheiten des R. E. S. hervorgehoben. Besonders bekannt sind in dieser Verbindung die xanthomatösen Infiltrate des Hinterlappens (Hultquist und Torgersen u. a.) und des Hypothalamus (Teilum) bei der Cholesteringranulomatose mit Diabetes insipidus. Ausserdem sind Fälle von Boeckscher Krankheit mit dieser Lokalisation (Tillgren) beschrieben und neulich wurde ein noch nicht veröffentlichter Fall von Reticuloendotheliose mit ausgedehnten Veränderungen im Hypophysenhinterlappen (Teilum) beobachtet.

Diesen Befunden zu folge ist der Hinterlappen als einer der Prädilektionsorte bei Leiden im R. E. S. anzusprechen.

Auszug.

In einem Fall von Gaucherscher Krankheit bei einer 50-jährigen Frau trat der Tod im Anschluss an ein Kopftrauma mit subduralem Hämatom ein. Bei der Sektion wurden die für das Leiden charakteristischen Veränderungen in der Milz, der Leber, in den Lymphdrüsenknoten und in grosser Ausdehnung auch im Knochen-system (Femur, Columna und Sternum) festgestellt.

Eine systematische histologische Untersuchung aller Organe zeigte über die 4 genannten Lokalisationen hinaus grosse massive

Anhäufungen von charakteristischen *Gaucherzellen* im Hypophysenhinterlappen, Infundibulum und Hypothalamus, während keines des übrigen Organe miteinbezogen waren.

Der histologische Befund deutet darauf hin:

1) dass es sich bei der Gaucherschen Krankheit um keinen ubiquitären Prozess, sondern um einen Prozess, der sich auf ganz bestimmte Zellen und Organe lokalisiert, handelt.

2) Dass die Mikrogliazellen des Hypophysenhinterlappens innerhalb des R. E. S. eine besondere Rolle spielen, da sie hier, wo sich sonst eine so ausgesprochene Zellenelektivität geltend macht, miteinbezogen sind.

3) Dass man den Hinterlappen als einen der Prädispositionsorte bei Leiden des R. E. S. ansprechen muss, eine Annahme, für die auch andere Beispiele sprechen.

Ausserdem wurde im beschriebenen Fall eine sekundäre Fibrose beobachtet; in der Milz lokalisierte grosse knötchenförmige Gebiete, in der Leber beginnende Cirrhose.

In den fibrösen Knoten der Milz wurden grosse unregelmässige, monströse Formen von Gaucherzellen mit zahlreichen peripheren Kernen, die grosse konfluierende Ausfällungen und Klumpen umgaben, beobachtet. Diese Zellen werden als ein besonderer Typus von lipoidhaltigen Fremdkörperriesenzellen analog mit gewissen Formen der sogenannten *Toutonzellen* aufgefasst.

Bei der *chemischen Organanalyse* wurden in Milz und Leber ein bedeutender Cerebrosidgehalt festgestellt.

Literatur.

- 1) Brill, N. E., Mandlebaum, F. S. & Libman, E.: Am. J. Med. Sc. 129, 491, 1905. — 2) Cazal, P.: Les Réticulopathies et le système réticulohistiocytaire, Paris 1942. — 3) Epstein, E.: Virchow's Arch. 253, 157, 1924 und 281, 152, 1931. — 4) Epstein, E. & Lorenz, K.: Ztschr. physiol. Chem. 192, 145, 1930. — 5) Eppinger, H.: Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellsch. 31. Tag, 1938—39 p. 51. — 6) Gaucher, E.: De l'épithélioma primitif de la rate. Thèse de Paris, 1882. — 7) Hultquist, G. & Torgersen, O.: Schweiz. Zeitschr. f. Patol. u. Bakt. 4, 193, 1941. — 8) Letterer, E.: Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellsch. 31. Tag. 1938—39, p. 6. — 9) Lieb, H.: Ztschr. f. physiol. Chem. 140, 305, 1924, 170, 60, 1927 und 181, 280, 1929. — 10) Lindau, A.: Acta patol. Scand. 5, Suppl. p. 22, 1928, und Acta psychiatr. et neurol. 5, 167, 1930. — 11) Mandlebaum, F. S. & Downey, H.: Folia Haemat. 20, 139, 1915—16. — 12) Marchand, F.: Münch. med.

Woch. 54, 1102, 1907. — 13) Merklen, P., Waitz, R. & Warter, J.: Bull. et Mém. Soc. méd. d. Hôp. de Paris 49, 36, 1933. — 14) Meulengracht, E.: Ugeskrift f. Læger 87, 661, 1925 und Nord. Med. 11, 2309, 1941. — 15) Myers, B.: Brit. Med. J. 2, 8, 1937. — 16) Pick, L.: Am. J. Med. Sc. 185, 453, 1933, und Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderh. 29, 519, 1926. — 17) Schlagenhauser, F.: Virch. s. Arch. 187, 125, 1907. — 18) Teilum, G.: Beitr. z. path. Anat. 106, 460, 1942 und Ugeskrift f. Læger 104, 378, 1942. — 19) Thannhauser, S. J.: Lipidoses, Diseases of the cellular lipid metabolism, 1940. — 20) Thannhauser, S. J., Benotti, J. & Reinstein, H.: J. Biol. Chem. 129, 709, 1939. — 21) Tillgren: Brit. J. of Derm. a. Syph. 47, 223, 1935.

Azotämie nach Magenblutung. Klinische Beiträge zur Deutung-insbesondere der initialen Azotämie.

I. Mitteilung.

Von

A. SCHRUMPF.

(Bei der Redaktion am 18. August 1943 eingegangen).

Frühere Untersuchungen.

Im Jahre 1934 wurde zum ersten Mal von Sanguinetti auf eine Erhöhung der Harnstofffraktion im Blute nach Magenblutungen aufmerksam gemacht. Unabhängig von Sanguinetti wurde dieser Befund kurz darauf auch von Sučić und ungefähr gleichzeitig von Christiansen und Meyler erhoben. Späterhin ist dieser Befund von einer Reihe von Forschern bestätigt und erweitert worden. —

Christiansen berichtet in seiner in 1935 veröffentlichten Arbeit über zwei Patienten mit massiven Magenblutungen. Einer von ihnen der 16 Tage nach Auftritt der Magenblutung starb, bot eine deutliche Erhöhung des Blutharnstoffs dar. Mit Ausnahme der Hämatemese anfangs, hatte dieser Kranke sich überhaupt nicht erbrochen. Die Behandlung wurde mit einer strengen Diät eingeleitet, die aus Milch, Wasser und Haferschleim bestand. Im Laufe von 5 Tagen entwickelte sich ein Zustand, vom Verfasser als »exhaustio virium« bezeichnet, ein Zustand wo nicht die Anämie, sondern gewisse Intoxikationssymptome im klinischen Bild auftraten. Der Kranke trank reichlich Wasser, schwitzte viel, hatte aber auch eine grosse Diurese. Im Blute wurde am 5. Tag 185 mg % Harnstoff, im Harn Achlorurie gefunden. Reichliche Zufuhr von

Ringerlösung beseitigte die Azotämie und Chlornatrium trat wieder im Harn auf. Die Zufuhr von Ringerlösung wurde alsdann nicht fortgesetzt mit der Folge, dass sich trotz ganz liberaler Nahrungszufuhr erneute Azotämie einstellte, sodass der Kranke am 16. Tage starb. Weder klinisch noch bei der Sektion konnte eine Affektion der Nieren festgestellt werden. Die Magenblutung hatte auch vor dem Tode aufgehört, indem bei der Sektion kein Blut im Magendarmkanal angetroffen wurde. Der andere vom Verfasser erwähnte Fall hatte am Tage nach der Blutung 88 mg % Harnstoff im Blut. Nach Zufuhr von Chlornatrium besserte sich der Zustand rasch, der Blutharnstoff nahm ab, Chlornatrium wurde wieder im Harn nachgewiesen, eine vorhandene erhöhte Körpertemperatur wurde wieder normal, und nach einer vorübergehenden erneuten Azotämie, wieder durch Kochsalzzufuhr gebessert, trat schliesslich völlige Heilung ein.

In einer in 1936 veröffentlichten Arbeit hat Christiansen erneut auf diese Azotämie hingewiesen. Unter 19 Fällen von massiven Magenblutungen konnten in nicht weniger als 17 Fällen erhöhte Blutharnstoffwerte festgestellt werden. In 8 von diesen Fällen lag Melaena vor mit Obstipation während der Dauer der Azotämie. Erbrechen kam bei diesen Fällen nicht vor. In sämtlichen Fällen mit erhöhtem Blutharnstoff dauerte diese Erhöhung nur wenige Tage an. Wichtig erscheint hervorzuheben, dass der Verfasser im Gegensatz zu früheren Befunden in sämtlichen Fällen, ausser 2, eine Achlorurie vermisste. Bei der Mehrzahl der Fälle war, trotz reichlicher Chlorabsonderung im Harn eine Azotämie vorhanden. Die Azotämie kam auch in den Fällen zum Vorschein, wo eine Anämie nicht besonders ausgeprägt war. — In einer anderen Gruppe, aus 9 Fällen bestehend, war die Diagnose: Hämatemesis und Melaena. Auch hier hörte die Azotämie spontan auf. Nur bei einem Fall wurde Achlorurie konstatiert. Bei einem anderen Patienten wurde trotz andauernder okkultur Blutung und schwerer Anämie (Hb 50 %) keine erhöhten Blutharnstoffwerte festgestellt. Auch in einer dritten, aus 2 Fällen bestehenden Gruppe, konnte keine Azotämie beobachtet werden. —

Eine wichtige klinische Bestätigung dieser Ergebnisse wurde in 1935 von L. Meyler veröffentlicht. Auch er konnte bei Personen die nach grossen Magenblutungen starben, überraschend hohe Blutharnstoffwerte nachweisen, in einem Falle 312 mg %, während-

dem die Alkaliereserve des Blutes deutlich vermindert war. Im Harn konnte Meyler eine abnorm hohe Harnstoffausscheidung feststellen, welche er auf einen pathologischen Abbau von Körpereweissen zurückführt. In experimentellen Versuchen an Meerschweinchen konnte Meyler nach wiederholten Blutentziehungen eine progressive typische Urämie herbeiführen, ohne Hypochlorämie und ohne nachweisbare Nierenveränderungen. Ian I. Wood macht in einer in 1936 veröffentlichten Arbeit darauf aufmerksam, dass alle Personen die binnen 36 Stunden nach grossen Magenblutungen hospitalisiert wurden, Harnstoffwerte im Blut von 60—140 mg % darboten, und dass erneute Steigerungen neue Blutungen ankündigten. Die Harnstofferrhöhung dauerte 1—3 Tage an und Normalwerte wurden erst angetroffen, wenn der Hämoglobinprozent 50 % oder höhere Werte erreicht hatte — Johs. Clausen wies in einer im selben Jahre veröffentlichten Arbeit darauf hin, dass die Azotämie im Laufe von 6—24 Stunden nach der Blutung auftrat und nach Aufhören der Blutung wieder schwand. Eine Hypochlorämie konnte Clausen bei grossen Blutungen nicht feststellen, und auch schien eine fehlende oder wechselnde Chlorausscheidung im Harn für die Azotämie völlig belanglos zu sein. Eine Untersuchung der Nierenfunktion (Ureaclearance Probe) auf dem Höhepunkt der Azotämie zeigte keinerlei Beeinträchtigung. An zwei Patienten nahm Clausen nach Aufhören der Blutung Versuche vor mit Verabreichung von 500—600 ml Ochsenblut durch Magensonde. Die Versuche resultierten in einer Harnstoffsteigerung von ca 25 mg % im Laufe von 8 Stunden, die danach wieder langsam abnahm. Der Verfasser kommt zu dem Schluss, dass die Ursache der Azotämie in einer erhöhten Harnstoffbildung im Körper zu suchen ist, woran teils ein alimentärer Faktor, teils eine funktionelle Reduktion der Nierenaktivität beteiligt ist. Er nimmt fernerhin an, dass ein toxischer, gegen die Leber gerichteter Einfluss der erhöhten Harnstoffbildung zugrunde liegt, weil in 2 Fällen deutliche Urobilinurie gefunden wurde. G. Alsted untersuchte in 1936 insgesamt 18 Fälle von Magenblutungen in den medizinischen Stationen des Bispebjerg Hospitals. In 15 Fällen war man berechtigt als Ursache ein Magen- oder Duodenalulcus anzunehmen, in zwei Fällen Ösophagusvarizen und im letzten Fall konnte diese Ursache bei der Sektion bestätigt werden. In einem Fall wurde mehr als 70 mg % Harnstoff im Blut, in 3 Fällen 60—69

mg %, in 5 Fällen 50—59 mg %, in 5 Fällen 40—49 mg %, während in 3 Fällen weniger als 39 mg % angetroffen wurde. Der tödlich endende Fall wurde nicht mitgerechnet. Am Tage nach der Blutung konnte in diesem Material im Durchschnitt eine Erhöhung von 52 mg % nachgewiesen werden. Ein Zusammenhang zwischen dem Grad der Anämie und der Höhe der Azotämie wurde vermisst. In den meisten Fällen wurde eine reichliche Diät ad modum Meulengracht, in zwei Fällen die früher gewöhnliche strenge Ulcusdiät verabreicht, ohne dass eine Unterschied in Betreff der Azotämie vorhanden war. A. Schrumpf hat in mehreren Arbeiten seit 1936 zur Azotämie nach Magenblutungen Stellung genommen. Er hat nachgewiesen, dass diese Azotämie auch nach grossen Hämoptoën auftreten kann. Insbesondere ist von ihm auch auf die späte Azotämie oder Urämie hingewiesen, die oft — wenn nicht erkannt — tödlich verlaufen kann. Auch er konnte eine erhöhte Stickstoffausscheidung im Harn feststellen. M. S. Kobro berichtet in 1938 über 71 Fälle von Magenblutungen. 4 von ihnen wiesen Harnstoffwerte von 100 bis 140 mg %, 6 von 91—100 mg %, 8 von 81—90 mg %, 6 von 71—80 mg %, 7 von 61—70 mg %, 12 von 51—60 mg %, 7 von 41—50 mg % und 15 weniger als 41 mg % auf. Bei den meisten dieser Patienten wurden die höchsten Rest-N Werte am Tage der Aufnahme oder wenige Tage nachher gefunden, um in der Mehrzahl der Fälle im Laufe einer Woche wieder normal zu werden. Kobro stellt das im Darm weilende Blut in ursächliche Beziehung zur initialen Azotämie, und nimmt eine vorübergehende funktionelle Leberinsuffizienz an, die dazu beiträgt, dass das resorbierte Stickstoff als Rest-Stickstoff im Körper zirkuliert. Bei einzelnen Patienten kommt es zur Entwicklung einer Spätazotämie, indem das Rest-N dauernd ansteigt trotz Aufhören der Blutung. In diesen Fällen treten schwere Intoxikationssymptome auf. Es wird von Kobro angenommen, dass dieser Zustand von Zerfall eigenen Organeissees herrührt, was möglicherweise durch die Annahme eines paralytischen Ileus erklärt werden kann. A. S. Bookless berichtet in 1938 von 13 Fällen von gesteigerten Harnstoffwerten im Blut nach Hämatemesis und Melaena. In 10 Fällen stammte die Blutung von einfachen peptischen Geschwüren. Bluterbrechen war in sämtlichen Fällen das Initialsymptom, oft von Kollaps begleitet. Die Hämoglobinkonzentration schwankte zwischen 30—80 %. Die Mehrzahl der Fälle hatte in der ersten

Woche nach der Einlieferung keinen Stuhlgang, wenn vorhanden, konnte immer Blut nachgewiesen werden. Okkulte Blutung bestand gewöhnlich in den ersten 3 Wochen. Erneute Hämatemesis kam nur in einem Falle vor. Völlige Genesung trat bei 8 Patienten ein, 3 Patienten starben. Die Blutung war in den letzten 3 Fällen von Obstruktion, zunehmender Anämie und Austrocknung begleitet und trotz vorübergehender Besserung trat bald eine Verschlimmerung ein, die zum Tode führte. Als Ursache der Urämie hebt der Verfasser einen erhöhten Abbau von Körpereiwiss hervor, der ausserdem durch Blutverlust und Austrocknung gesteigert wird. Eiweissabbau und Wasserarmut der Gewebe stehen in direkter Beziehung zu einander. Eine geeignete Nahrungszufuhr während der ersten Tage hat, besonders dem Blutungsschock gegenüber einen guten therapeutischen Effekt ohne Gefahr für neue Blutungen. J. G. Borst hat in 1938 eine Untersuchung veröffentlicht, die sich mit dem Stickstoff- und Mineralumsatz von 3 Patienten beschäftigt, die Wegen massiver Blutungen von peptischen Geschwüren operiert wurden. Borst stellte fest, dass die Azotämie in diesen Fällen von einer erhöhten Harnstoffproduktion durch Verdauung des Blutes im Darm herührte. Eine toxische Zerstörung von Organeiwiss trat nicht auf. Die Hyperazotämie führte eine relative Polyurie mit sich. Entwickelte sich als Folge der Operation oder als Folge gehäufter massiver Blutungen ein Schocksyndrom, so wird dadurch sowohl die Diurese wie die Harnstoffkonzentration des Harns herabgesetzt, wodurch das Blutharnstoffprozent weiter ansteigt. Die Abnahme der Ureaclearance war mehr hervortretend als die Abnahme des Blutdruckes. So lange wie die posthämorrhagische Blutverdünnung sich geltend machte, wurde durch die Nieren weder Natrium noch Chlor kaum ausgeschieden. Nach Zufuhr von Kochsalz wurden abnorm hohe Serumchlorwerte angetroffen, während im Harn grosse Kaliummengen zur Ausscheidung gelangten. Die Chlornatriumretention und die erhöhte Kaliumausscheidung sind nach Borst Teile eines Regulationsmechanismus, der eine Füllung des extrazellulären Wasserdepots anstrebt. A. Guldager hebt in einer in 1941 veröffentlichten Arbeit hervor bei 7 Patienten mit massiven Magenblutungen sowohl eine Hypochlorämie wie eine Hypochlorurie gefunden zu haben. Der Verfasser konstatiert, dass sowohl die Azotämie wie die Störungen im Kochsalzstoffwechsel von der Blutung

herrühren, und dass die beiden Phänomene nicht in ursächlicher Beziehung zu einander stehen. Bei einem Fall mit starkem arteriellem Blutverlust nach aussen konnte Guldager weder Azotämie noch Hypochlorämie nachweisen, trotzdem der Blutverlust von deutlichen Schocksymptomen begleitet war. Deshydratation von massgebender Bedeutung konnte Guldager bei Magenblutungen nicht feststellen, auch keine Herabsetzung der Nierenfunktion bei 2 Patienten die daraufhin untersucht wurden. Guldager kommt zu der Schlussfolgerung, dass die Azotämie vom Abbau der Blutmasse im Darm herrührt. —

Wie aus dieser Übersicht hervorgeht, sind verschiedene Momente zur Klärung der Azotämie bei Magenblutungen hervorgehoben worden. Mehrere Forscher haben auf Störungen im Chlornatriumhaushalt hingewiesen, darunter Christiansen. Jedoch ist diese Theorie später meistens wieder verlassen. Störungen im Wasserhaushalt hebt Meyler und Sučić hervor. Toxische Faktoren als Folge eines paralytischen Ileus in Verbindung mit Leberinsuffizienz hebt Kobro hervor, auch Christiansen erwähnt die Möglichkeit einer Leberinsuffizienz. Die Abhängigkeit der Azotämie vom Blutabbau im Verdauungskanal wird von mehreren Forschern in der Vordergrund gestellt, darunter Sanguinetti, Borst, Christiansen und Guldager. Meyler, Schrumpf und Bookless sehen einen verstärkten Eiweissabbau im Körper als Ursache der Azotämie an. Endlich wird von Borst und Christiansen auf hämodynamische Faktoren und die Möglichkeit einer herabgesetzten Nierenfunktion hingewiesen. Von mehreren Forschern (Christiansen, Meyler, Hesser, Schrumpf, Ustvedt, Kobro, Bookless) wurde auf die interessante Tatsache hingewiesen, dass sich bei einzelnen Patienten ein schwerer Intoxikationszustand mit urämischen Harnstoffwerten im Blut entwickelte, ein Zustand der oft — trotz Aufhören der Blutung — tödlich endete. Schon in 1933 hat Mossberg diese eigenartige Entwicklung des Krankheitsbildes nach Magenblutungen beschrieben. In einem Material von 473 Magenblutungen traten 46 Todesfälle auf. In 34 Fällen war eine Verblutung die wesentlichste Todesursache. In den übrigen Fällen wurden die durch Anämie bedingten Symptome nach 1—2 Wochen von einem Zustand abgelöst, wo Deshydratation, Niedergeschlagenheit, Sopor und Psychose das Krankheitsbild beherrschten. In 4 Fällen war keine Blutung mehr vorhanden, sogar

okkulte Blutung wurde vermisst. Jedoch hat Mossberg die urämische Natur des Krankheitsbildes nicht erkannt.

S. Hesser hat auf dem nordischen Kongress für innere Medizin in 1935 dieselbe Frage berührt, indem er darauf aufmerksam machte, dass nur 9 von 15 Patienten an der Blutung per se erlagen. In den übrigen 6 Fällen wurde angenommen, dass der Blutverlust nur eine mitwirkende Todesursache war.

Im Folgenden soll an Hand eigener Untersuchungen der Versuch unternommen werden, zur Frage der Entstehung der Azotämie nach Magenblutungen Stellung zu nehmen.

1. Häufigkeit und Art der Azotämie nach Magenblutungen.

Die Häufigkeit von Azotämie in einem Material wird von der gezogenen Normalgrenze des Reststickstoffes (später als Rest-N bezeichnet) oder des Blutharnstoffes (später als U^+ bezeichnet abhängig sein. Die normalen Grenzen werden verschieden angegeben.

Gewöhnlich sieht man 30—40 mg % oder 35 mg % als oberste Grenze des normalen Rest-N angegeben (Bang, Feigl, Wu, Secher, Mahon, Iversen, Bjerling, Bing, Todd-Sanford). Einzelne Forscher geben an, höhere Normalwerte gefunden zu haben, darunter Gettler, Baker, Fischer, Kobro. Kobro untersuchte zu diesem Zweck 127 Patienten mit präsumptiv gesunden Nieren und fand Werte zwischen 22 und 49 mg %, wovon $\frac{2}{3}$ zwischen 30 und 40 mg % lagen. Das Material ist jedoch leider ein Patientenmaterial, sogar Dyspepsien befinden sich darunter. Aber selbst bei gesunden Personen ist es wahrscheinlich richtig mit höheren Grenzwerten als gewöhnlich zu rechnen. Selbst fand ich nämlich bei 100 gesunden, jedoch nicht nüchternen Arbeitern durchschnittlich 35 mg % Rest-N. U^+ war 36 mg %, einem Harnstoff-N Wert (später als $U^+ N$ bezeichnet) von 17 mg % entsprechend. Das Serumweiß ist mit 20 % Trichloressigsäure gefällt. Die Rest-N Analysen sind mit Mikro-Kjeldahl Apparatur, die U^+ Analysen mit Hilfe der Ureasemethode ausgeführt.

Selbst habe ich eine obere, normale Rest-N Grenze von 40 mg % gewählt um eine Einteilungsgrundlage zu besitzen. Als obere normale U^+ Grenze wählte ich 45 mg %. Hinsichtlich Rest-N und den darin enthaltenen Fraktionen rechne ich mit folgenden Werten:

Rest-N	25—40 mg %	
$U^+ N$	12—23 (durchschnittlich 17 mg %)	
NH_3-N	0.05—0.2	»
Purin-N	0.3—1.5	»
Kreatinin-N	za 1—2	»
Aminosäuren-N	3—4	»

Zurück bleibt eine unbestimmte Stickstoffmenge von etwa 8—10 mg %, die hauptsächlich Polypeptid-N enthält, vorausgesetzt, dass das Serum-eiweiss mit Trichloressigsäure und nicht mit Phosphorwolframsäure gefällt ist. In ungefähr der Hälfte des Materials kam nur die Ureasemethode zur Verwendung. Die Analysen wurden morgens, nüchtern am 1., 3., 5. Tag der Behandlung, sowie in der 2., 3. und 4. Woche ausgeführt. Diese Zeitpunkte wurden aus praktischen Gründen gewählt. Möglich ist es, dass das Bild mit täglich vorgenommenen Analysen ein anderes geworden wäre. Die späteren Schlussfolgerungen müssen mit dieser Reservation betrachtet werden.

Das Material umfasst 63 Fälle von Magenblutungen. 8 dieser Fälle sind besonders behandelt worden und scheiden deshalb aus. Von den zurückbleibenden 55 Fällen stammt ungefähr die Hälfte aus meiner Funktionszeit an der inneren Abt. IX des städtischen Krankenhauses Ullevål in Oslo, dessem Chef Dr. O. Scheel † ich für die Benutzung des Materials zu grossem Dank verpflichtet bin. Die andere Hälfte stammt aus meiner jetzigen Abteilung, wo sämtliche Fälle von Magenblutungen während der letzten 4 Jahre auf Vorkommen von Azotämie untersucht wurden.

Die Resultate der Rest-N und U^+ Bestimmungen sind tabellarisch zusammengestellt (siehe Tab. Nr. 1.)

Die Diät, die verwendet wurde, wird im Folgenden näher beschrieben. In den letzten 3 Jahren wurde ausschliesslich vom ersten Tag ab gewöhnliche Schonungsdiät ($\frac{1}{2}$ III Kost) verabreicht.

Bei 43 von 55 Fällen, also in etwa 7 von 9 Fällen wird eine Azotämie konstatiert, vorausgesetzt, dass die früher erwähnten Grenzen eingehalten werden. Werden nur die Fälle mitgerechnet wo Rest-N bis über 45 mg % oder U^+ bis über 50 mg % ansteigt, so kommt eine Azotämie in 7 von 11 Fällen vor. Daraus ergibt sich, dass eine Azotämie nach Magenblutungen ein sehr gewöhnliches Vorkommnis ist. Gewöhnlich kommt dieser Azotämie in der täglichen Klinikarbeit keine grosse Bedeutung zu, besonders nicht im Anfang der Behandlung. In einzelnen Fällen hingegen kann die initiale Azotämie von einer späteren Urämie abgelöst werden (Fall Nr. 10). Alsdann ist die klinische und chemische Erkennung des Zustandes die Voraussetzung für eine effektive Therapie. —

Aus der Tabelle geht hervor, dass der Höhepunkt der Azotämie meistens im Laufe der ersten 3 Tage (Fall Nr. 10 ausgenommen) erreicht wird. Dies tritt deutlich beim Studium der Durchschnitts-

(Forts.)

Tab. Nr. 1.

Nr.	Kurtag					
	1.	3.	5.	14.	21.	28.
<i>mg % Harnstoff</i>						
38.	40	34	29	40	36	36
39.	35	50	45	55	52	48
40.	34	26	25	20	20	15
41.	55	45	30	34	28	23
42.	53		43	40	42	29
43.	60	35	45	40	42	
44.	70	45	40	35	30	24
45.	49	33	38	31	26	34
46.	51	35	35	35	35	25
47.	67	54	47	60	57	
48.	73	65	50	45	37	10
49.	72	59	54	38	15	25
50.	40	35	43	35	15	27
51.	35	20	35	25	42	10
52.	68	40	30	30	28	30
53.	44		30	35	20	32
54.	46	38	45	41	37	34
55.	55	35	40	36	23	27
Durchschnitt:	55 mg %	43 mg %	40 mg %	37 mg %	34 mg %	32 mg % U ⁺

werte in Erscheinung. Weiter kann man sehen, dass die Rest-N Werte gewöhnlich am 3. Tag höher als am 1. Tag sind, während die U⁺ Werte sich in dieser Beziehung umgekehrt verhalten. In beiden Gruppen findet man Einzelfälle die von diesem gesetzmässigen Verhalten abweichen.

Im weiteren Verlauf der Behandlung nehmen Rest-N und U⁺ allmählich ab. Die Durchschnittswerte ergeben, dass Rest-N im Laufe der 2. Woche und U⁺ noch früher wieder normal werden. (Die hohen Werte in der 2. und 3. Woche bei Fall 10 sind nicht mitgerechnet).

Es wäre von besonderem Interesse zu wissen ob die Azotämie von einer U⁺ Steigerung oder von einer Steigerung anderer stickstoffhaltiger Fraktionen im Serum herrührt. In 3 Fällen sind gleichzeitig Rest-N und U⁺ im Serum bestimmt worden. Die Resultate finden sich in Tab. Nr. 2.

Tab. Nr. 2.

Fall Nr.	mg% U+N Kurtag					mg% nicht U+N Kurtag				
	1.	3.	5.	14.	21.	1.	3.	5.	14.	21.
17	26	21	24	20	14	10	13	13	10	9
18	35	24	19	13	12		10	18	18	17
23		46	40	36	20		14	12	3	4

Diese Zusammenstellung lehrt uns, dass die Rest-N Steigerung hauptsächlich von einer U⁺ Steigerung herrührt. Besonders am 1. Tag ist dies zutreffend, während im späteren Verlauf die übrige Fraktion relativ mehr hervortritt (vergleiche auch Tab. Nr. 1.). —

2. Dietätische Faktoren und deren Einfluss auf den Eiweissumsatz.

Wie aus der Besprechung der früheren Untersuchungen hervorgeht, ist von mehreren Forschern auf die Möglichkeit eines vermehrten Eiweisszerfalls im Körper nach Magenblutungen aufmerksam gemacht. Indessen wird in der gesamten klinischen Literatur die genaue Untersuchung der Stickstoffbilanz in derartigen Fällen vermisst. Theoretisch darf angenommen werden, und es lässt sich auch leicht errechnen, dass die allgemein durchgeführte dietätische Behandlung von Magenblutungen einem Hungerversuch nicht sehr fern steht, jedenfalls nicht im Anfang der Kur. Dies war auch der Fall mit der Diätkur die bei einem Teil meines Materials zur Verwendung gelangte. Die Zusammensetzung dieser Diät geht aus den Tabellen 3 und 4 hervor.

Die Diätkur für Frauen weicht etwas von der der Männer ab. Die letzten erhielten grössere Mengen von Sahne, Milch und Weissbrot als die Frauen. Die Sahne-Milchmischung bestand aus 1 Teil Sahne und 2 Teilen Milch. Eine Analyse dieser Mischung ergab: Wasser 83.27 %, Fett 8.5 %, Eiweiss 3.08 %, Milchezucker 4.51 % und Asche 0.64 %. Die Berechnung der verabreichten Eiweissmengen ist an Hand eigener Stickstoffanalysen vorgenommen. Dasselbe gilt für die Wasserbestimmungen. Die Mengen von Fett und Kohlehydrat ist mit Hilfe der Nahrungsmitteltabellen von K. Secher berechnet. Die Totalbasen, Natrium und Chloranalysen sind liebenswürdiger Weise von Ingeniör A. Rödland ausgeführt.

Von der Physiologie her wissen wir, dass bedeutende Veränderungen sich im Stickstoffumsatz geltend machen bei qualitativer

Tab. Nr. 4.

Ulcuskur für Männer.

	E	Fett	K	Kalorien	Wassermenge
1. Tag 200 g Sahne u. Milch	6	17	9	221	164
2. Tag 400 g „ „ „	12	34	18	442	328
3. Tag 600 g „ „ „	18	51	27	660	492
4. Tag 800 g „ „ „	24	68	36	878	656
5. Tag 1000 g „ „ „	31	85	45	1074	820
6. Tag 1300 g „ „ „	39	106	58	1544	1230
7. Tag 1600 g „ „ „	49	136	72	1749	1312
8. Tag 1600 g „ + 200 g Haferschleim	55	137	81	1834	1491
9. Tag 1600 g „ + 400 g „	61	138	90	1908	1667
10. Tag „ dazu + 100 g Grütze + Apfelsinen saft	65	139	105	1995	1813
11. Tag „ dazu „ „ „ + „ (5 g)	65	139	105	1995	1813
12. Tag „ + 1 Zwieback (10g) + Butter (2.5)	66	142	112	2055	1813
13. Tag „ + 2 „ + „ (5 g)	67	145	119	2115	1813
14. Tag „ + 4 „ + „ (10 g)	70	151	133	2235	1813
15. Tag „ dazu 1 Stck. Weissbrot (20 g) + Butter (5 g)	72	155	144	2332	1820
16. Tag „ „ 2 „ „ (10 g)	74	159	155	2429	1826
17. Tag „ „ 3 „ „ (15 g)	77	164	166	2526	1833
18. Tag „ „ 4 „ „ (20 g)	79	168	178	2622	1839
19. Tag „ „ 5 „ „ (25 g)	82	173	189	2719	1846
20. Tag „ „ 6 „ „ (30 g)	84	177	201	2817	1852
21. Tag „ „ 6 „ „ (30 g)	84	177	201	2817	1852
22. Tag „ dazu 1 Ei	92	182	201	2898	1856
23. Tag „ „ „	92	182	201	2898	1856
24. Tag „ „ 1 Fischklöse (40 g)	95	183	205	2936	1939
25. Tag „ „ 2 „ (80 g)	99	184	209	2973	1987
26. Tag „ „ 1 Fleischklöse (25 g)	101	184	209	2987	2024
27. Tag „ „ 2 „ (50 g)	104	188	209	3035	2061

stellt als ein magerer Körper. Im Hungerversuch nimmt die N Ausscheidung im Harn bis auf 0.025—0.04 g pr Kg Körpergewicht ab. Die Maximale N Ausscheidung im Hungerversuch tritt am 3. bis 5. Tage auf. Die N Ausscheidung im Stuhl weist dagegen während der ganzen Versuchsdauer ziemlich konstante Werte auf. — Wenn nach längerem Hungerversuch eine reichliche Kohlehydratmenge verabreicht wird, nimmt die N Ausscheidung noch mehr als in einem reinen Hungerversuch ab. Der minimale Eiweissverbrauch beim

Menschen ist daher durch eiweissfreie Kost mit Deckung des energetischen Bedarfs durch Fett und Kohlehydrate bestimmt. Eine minimale N Ausscheidung tritt in derartigen Versuchen erst in der zweiten Woche des Versuches auf. Auch durch exzessiv N arme Nahrungszufuhr mit etwa 1—2 g N aber in einem abundanten Gehalt an Kohlehydrat kann ein konstantes Minimum in der N Ausscheidung von etwa 2.5—3 g erreicht werden. Der praktische Eiweissbedarf des Körpers, vorausgesetzt dass die Kost kalorisch suffizient ist, wird von Chittenden mit 45 bis 55 g angegeben. Wird die Grenze des minimalen exogenen Eiweissbedarfs nicht erreicht, wird der Organismus körpereigenes Eiweiss mobilisieren. Während bei adäkvater Eiweisszufuhr beinahe 90 % des im Harn ausgeschiedenen N aus U^+N besteht, hat Folin nachweisen können, dass bei Verbrauch von endogenem Eiweiss die Kreatininausscheidung im Harn relativ zunimmt, sodass das Harn N nicht länger zu 90 % sondern nur zu 60 % aus U^+N besteht. In solchen Versuchen nimmt die N Ausscheidung im Harn von Tag zu Tag ab, um zuletzt einen ziemlich konstanten minimalen Wert zu erreichen. Die Bilanz ist jedoch eine negative, d. h. im Harn wird mehr N als in der Kost verabreicht ausgeschieden. Es kann kürzere oder längere Zeit dauern bis diese minimale N Ausscheidung zu Tage tritt, je nach Inhalt von Eiweiss und Gesamtkalorien der Kost. Wird nunmehr mehr Eiweiss und eine in kalorischer Hinsicht suffiziente Kost gegeben, wird weniger N als verabreicht im Harn erscheinen, d. h. die Stickstoffbilanz ist positiv geworden. Die Dauer der positiven Bilanz ist wieder vom Eiweissinhalt der vorher verabreichten Kost und der Dauer der negativen Bilanz abhängig. — Wird die Kohlehydratmenge der Kost eingeschränkt, während Eiweiss und Kalorienmenge unverändert bleiben, so steigt die N Ausscheidung im Harn besonders vom 2. bis 5. Tag an, um danach wieder abzunehmen. Wird sowohl die Eiweiss- wie die Kohlehydratmenge reduziert ohne die Kalorienmenge zu verändern, nimmt die N Ausscheidung im Harn ab, jedoch nicht gleichmässig (Silwer). Wird in einer Kost von konstantem Eiweissgehalt die Kohlehydratmenge mit isodynamischen Fettmengen ersetzt, steigt erst die N Ausscheidung im Harn, um danach abzunehmen (Rosenfeld.)

Von besonderer Wichtigkeit ist noch hervorzuheben, dass das Rest-N während den ersten Tagen eines Hungerversuches im Blute ansteigt um sich während der ganzen Versuchsdauer erhöht

zu halten. Die Steigerung soll hauptsächlich von Harnstoff herrühren. Auch bei Verabreichung einer kalorisch unzureichenden Diät wird man dasselbe beobachten können. —

Diese einleitend hervorgehobenen Tatsachen muss man beachten, wenn man den Einfluss der bei Magenblutungen gebrauchten Diät analysieren will. Von vornherein ist anzunehmen, dass die schon beschriebene Diät wegen unzureichender Eiweiss- und Kalorienmenge erstens eine negative Stickstoffbilanz mit erhöhtem endogenem Eiweisszerfall und zweitens erhöhte Rest-N Werte im Blut herbeiführen kann.

2 a. Diätetische Faktoren und Eiweissumsatz bei Personen ohne Magenblutung.

Ich habe um den Einfluss dieser Diät dem Eiweissstoffwechsel gegenüber zu beleuchten 3 Versuche an Personen durchgeführt die wegen Ulcus *ohne Magenblutung* mit derselben Diät behandelt wurden. Alle 3 Versuche wiesen eine deutliche negative Stickstoffbilanz auf, die in einem Versuch 14 Tage dauerte, in den 2 anderen 4 Wochen. Die negative Eiweissbilanz, an Hand der N Ausscheidung und N Zufuhr ausgerechnet, betrug für die ersten 6 Tage dieser Versuche 225 g, 380 g und 400 g Eiweiss. Deutliche Azotämie wurde in 2 Versuchen gefunden, im 3. Versuch fehlte diese. Aus Gründen der Raumersparnis sei nur einer dieser Versuche tabellarisch dargestellt. (Tab. Nr. 5.)

Dieser Mann nahm während der ersten Woche 3 Kg an Gewicht ab, hatte aber am Schluss der Kur sein Anfangsgewicht wieder erreicht. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, findet man anfangs eine geringere N Ausscheidung (8.3—8.4 g) die späterhin ansteigt (10 g am 5. u. 6. Tag). Erst vom 14. Tag ab fängt die Stickstoffbilanz an positiv zu werden. Deutliche Azotämie wird am 3. und 5. Tag konstatiert.

Die Versuche zeigen den bemerkenswerten, aber nicht überraschenden Befund, dass eine deutliche Azotämie während einer Ulcuskur ohne Magenblutung auftreten kann. Es darf deshalb angenommen werden, dass in jedem Fall wo ein Patient mit einer Kost ernährt wird die unzureichende Mengen von Eiweiss und Kalorien enthält um eine negative N Bilanz zu hindern, eine Azotämie die Folge sein kann. — Es muss auch erlaubt sein anzunehmen, dass alle Faktoren die dazu beitragen den endogenen

Tab. Nr. 5.

K. B. Diagnose: Ulcus duodeni. Keine Blutung.

Kurtag	E-Zufuhr in g	Rest-N im Serum mg %	gN-Ausscheid. in Harn u. Kot.	Eiweissbilanz g E.
1.	6	36	8.3	÷48
2.	12		8.4	÷42
3.	18	47	9.8	÷44
4.	24		9.8	÷39
5.	31	47	10	÷26
6.	46		10	÷26
7.	49		9.8	÷16
8.	55		9.4	÷12
9.	61		9	÷ 9
10.	65		10.1	÷ 4
11.	66		10.8	÷ 4
12.	67		6.8	÷20
13.	70	31	13.5	÷19
14.	72		8.7	+11
20.		28		

Eiweissabbau im Organismus zu fördern eo ipso zur Entwicklung einer Azotämie beitragen können. Unter diesen Faktoren sei in erster Linie Sauerstoffarmut erwähnt. Dieser Faktor wird späterhin eingehend behandelt werden (Kap. 4.) — Demnächst kann Deshydration besonders in Verbindung mit Azidose den endogenen Eiweissabbau fördern. Auch dieser Faktor wird in Kap. 4 a näher erörtert werden. — Eine erhöhte Körpertemperatur kann denselben Einfluss ausüben. Einzelne Patienten mit Magenblutungen haben in den ersten Tagen leichtes Fieber, das zur negativen N Bilanz beitragen kann. Bei Fällen von Spätazotämie kann eine bedeutende Temperaturerhöhung vorkommen (Fall Nr. 10.), wodurch fraglos ein beträchtlicher Eiweisszerfall eingeleitet wird, bei dem eine unzureichende Kraftzufuhr allein nicht die Ursache ist. —

2 b. Diätetische Faktoren und Eiweissumsatz bei Personen mit Magenblutung.

Aus den im vorigen Kapitel erwähnten Resultaten geht eindeutig hervor, dass das Problem der Azotämie eng mit dem Eiweissumsatz im Körper verbunden ist und dass kaum zu erwarten ist,

dass der Blutung, die von mehreren Forschern in den Vordergrund gestellt wurde, eine wesentliche Rolle zukommt. Alles was dazu beiträgt die negative Eiweissbilanz zu vergrössern, wird demnach auch die Azotämie erhöhen können. Die Qualität und Quantität der Kost sowie Sauerstoffmangel, Deshydratation, Fieber und der Bluteiweissverlust sind die vornehmsten Faktoren die hierbei mitwirken. Die Absorption von Blut im Darm und eventuelle Bluttransfusionen wirken in positiver Richtung auf die Eiweissbilanz ein. Ich habe den Versuch gemacht aus meinem Material von Magenblutungen einige Momente heranzuziehen die geeignet sind die Rolle aller dieser Faktoren zusammen darzustellen. In 18 Fällen von Magenblutungen habe ich an Hand von Doppeltanalysen der N Ausscheidung im Harn und Kot (nach Kjeldahls Methode bestimmt) die negative Eiweissbilanz der ersten 6 Tage summiert. Die Resultate sind aus der Tab. Nr. 6 ersichtlich. Wie aus ihr hervorgeht tritt die Azotämie in den Fällen am deutlichsten zu Tage wo die negative Eiweissbilanz der ersten Woche am grössten war. Vergleichen wir den Durchschnitt der Rest-N Werte in den Fällen wo die negative Eiweissbilanz 500 g überschritt (Fall Nr. 2, 13, 18, 21, 28) mit den übrigen 13 Fällen wo diese Bilanz geringer als 500 g war, finden sich folgende Resultate:

	1.	3.	5.	14. Tag
		mg%	Rest N	
Negative E. Bilanz > 500 g	48	59	60	35
„ „ < 500 g	37	46	44	32

Die Azotämie kommt demnach viel weniger zum Vorschein bei geringerer als bei grösserer negativer Eiweissbilanz. —

Man kann demnächst fragen ob die negative Eiweissbilanz in einem Material von Magenblutungen, wo andere Faktoren als diätetische mitwirken können, wirklich deutlicher zu Tage tritt, als in den im vorigen Abschnitt erwähnten Versuchen wo im Laufe von 6 Tagen eine negative Bilanz von 230—400 g gefunden wurde. Es ist nicht so einfach an dem hier gebotenen Material zu dieser Frage Stellung zu nehmen, da in beiden Fällen der frühere Ernährungszustand eine wesentliche Rolle spielt. Indessen spricht die Tatsache, dass in dem Material mit Magenblutungen (vergleiche Tab. Nr. 6) wo in sehr vielen Fällen höhere negative Bilanzen gefunden sind dafür, dass — neben diätetischen — durch die Blutung aus-

Tab. Nr. 6.

Kasus Nr.	Eiweissumsatz der 6 ersten Tage	mg % Rest N im Serum Kurtag			
		1.	3.	5.	14.
1.	÷ 310 g Eiweiss	31	42	41	26
2.	÷ 790 g „	64	102	96	45
3.	÷ 410 g „	53	56	52	36
6.	÷ 430 g „	57	67	46	31
7.	÷ 360 g „	50	46	35	36
9.	÷ 200 g „	33	37	41	35
13.	÷ 740 g „	40	52	48	
14.	÷ 370 g „ (5 Tage)	28	38	30	
15.	÷ 380 g „	30	36	33	28
16.	÷ 450 g „ (5 Tage)	35	47	39	29
18.	÷ 590 g „	43	34	37	30
19.	÷ 430 g „	28	46	42	42
20.	÷ 410 g „	41	40	38	30
21.	÷ 870 g „	37	40	55	22
22.	÷ 550 g „	54	66	67	43
25.	÷ 290 g „	32	28	36	30
26.	÷ 480 g „	30	53	39	
27.	÷ 300 g „	37	68	49	32

gelöste Faktoren sowohl an der höheren Azotämie wie der höheren negativen Eiweissbilanz beteiligt sind.

Zusammenfassend haben die in diesem Kapitel beschriebenen Untersuchungen zu folgenden Ergebnissen geführt:

1) Dieselbe wie bei Magenblutungen verwendete Diätkur kann auch bei Patienten ohne Magenblutung eine deutliche initiale Azotämie herbeiführen deren Ursache in einer negativen Stickstoffbilanz zu suchen ist.

2) Bei Magenblutungen kommt diese Azotämie desto mehr zum Vorschein je grösser die negative Stickstoffbilanz ist.

3) Andere, durch die Blutung ausgelöste Faktoren scheinen die Azotämie noch mehr hervortretend machen zu können als es die Diät an und für sich bedingt.

3. Die Rolle des absorbierten Blutes.

Die Frage inwieweit die Absorption von Blut im Darm an einer Azotämie beteiligt sein kann, lässt sich auf experimentellen Weg beantworten. Erstens wird ja eine Absorption von Blut genau

Tab.
Blutzufuhr durch

Versuch Nr.	Verabreichte Blutmenge	Rest-N mg % vor	Nach 2 Std.	Nach 4 Std.
1. N. N.	600 ml	30	44	44
2. L. B.	750 „	23	35	44
3. A. H.	750 „	27	32	35
4. A. A.	750 „	28	32	36
5. L. D.	750 „	23	29	39
Durchschnitt:		26	34	39
		Harnstoff-N mg % vor	Nach 2 Std.	4 Std.
1. N. N.		22	29	29
2. L. B.		15	15	20
3. A. H.		13	15	23
4. A. A.		20	21	24
5. L. D.		19	23	14
Durchschnitt:		18	20	22

licher Versuche für Rest-N vor Versuch, 2, 4, 24 und 48 Stunden nachher waren folgende: 26, 34, 39, 33, 28 mg %. Die Resultate in der Tabelle lehren uns ausserdem, dass die Rest-N Steigerung sowohl von Harnstoff-N wie vom übrigen N herrührt. Die Harnstoffsteigerung macht sich insbesondere nach 2 und 4 Stunden geltend, ist jedoch in 3 von 5 Versuchen nach 24 Stunden und in 4 von 5 Versuchen nach 48 Stunden beendet. Die Zunahme der Nicht-Harnstofffraktion (Aminosäuren-N) ist viel mehr hervortretend. So nimmt das Harnstoff-N im Durchschnitt nur 4 mg % zu, während die Nicht-Harnstofffraktion durchschnittlich 9 mg % also eine doppelt so grosse Steigerung aufweist, die sich durchweg nach 4 Stunden findet, mit Ausnahme eines Versuchs, (Nr. 4.) wo sie nach 24 Stunden angetroffen wird.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die gefundene, übrigens moderate, Rest-N Steigerung wesentlich von anderen N haltigen Verbindungen (wahrscheinlich Aminosäuren) als Harnstoff herrührt. Es herrscht also Übereinstimmung mit den Befunden die sich nach einer eiweisshaltigen Mahlzeit konstatieren lassen, wo der Harnstoffgipfel später als der Aminosäurengipfel

Nr. 7.

Magensonde. 5 Versuche.

Nach 24 Std.	Nach 48 Std.	Harnstoff mg % vor	2 Std.	4 Std.	24 Std.	48 Std.
33	30	47	62	63	54	45
27	24	33	32	42	33	30
28	26	28	33	49	38	36
47	35	42	44	52	35	42
30	28	40	49	29	33	44
33	28	38	44	47	38	39
24 Std.	48 Std.	Übriges N mg % vor	2 Std.	4 Std.	24 Std.	48 Std.
25	21	8	15	15	8	9
15	14	8	20	24	12	10
18	17	14	17	12	10	9
16	20	8	11	12	31	15
15	20	4	6	25	15	8
18	18	8	14	17	15	10

auftritt. Demnächst ist nach 24 Stunden die Rest-N Steigerung beendet und die Ausgangswerte meistens wieder erreicht. Ein Vergleich mit den nach Magenblutungen gefundenen Werten (siehe Kap. 1) lehrt uns, dass die Rest-N Steigerung nach experimenteller Blutdarreichung viel früher aufhört. Demnächst, dass nach Magenblutungen Harnstoff der Steigerung zugrunde liegt, während bei experimenteller Blutzufuhr hauptsächlich Nicht-Harnstoff die Ursache ist. Die längere Dauer der Azotämie nach vielen Magenblutungen kann vielleicht dadurch bedingt sein, dass bei Blutung nicht alles Blut auf einmal im Darm erscheint wie bei experimenteller Zufuhr.

Die Stickstoffbilanz wurde in 4 von diesen 5 Versuchen kontrolliert. Der N Verlust durch Schwitzen ist in diesen Versuchen mit 0.3 g in 24 Stunden angerechnet. Die Resultate dieser Versuche wurden in Tab. Nr. 8 zusammengestellt. Im ersten Versuch wurde während der Vorperiode insgesamt 51 g N zugeführt und 68 g N während der Versuchsperiode ausgeschieden. In beiden Fällen ist die Eiweissbilanz positiv und annähernd von derselben Grösse (12.6 g und 11.5 g). Im zweiten Versuch wurde insgesamt 64.5 g

Tab. Nr. 8.

Stickstoffausscheidung im Harn u. Kot bei 5 gesunden Personen nach Blut-
zufuhr durch Magensonde.

Nr.	Name	Dat.	Harn			Kot g N	Schweiss	N-Bilanz
			zugeführt g N	ml Diurese	g N			
38	N. N.	18/4	17 g	960	9.3	3.6		
		19/4	»	950	13.2			
		20/4	»	740	11.4			
			51		33.9	3.6	0.9	+ 12.6
		21/4	» + 600 g Blut 34 g N	1500	22	3.8		
		22/4	17 g	1090	15.7			
		23/4	17 g	1340	14.1			
			68		51.8	3.8	0.9	+ 11.5
39	L. B.	30/5	21.5	1500	14.5	3.0		
		31/5	21.5	1560	14.1			
		1/6	21.5	1560	13.3			
			64.5		41.9	3.0	0.9	+ 18.7
		2/6	» + 750 g Blut 42.8	2040	27.5	5.7		
		3/6	21.5	1400	17.8			
		4/6	21.5	1680	14.1			
			85.8		59.4	5.7	0.9	+ 19.8
40*	A. H.	31/3	17 g	1055	11.9	3.6		
		1/4	17 g	1220	17			
		2/4	17 g	1340	13.6			
			51		42.5	3.6	0.9	+ 4
		3/4	» + 750 g Blut 38.3	1135	17.6	3.6		
		4/4	17 g	1560	22.6			
		5/4	17 g	1150	13.4			
			72.3		53.6	3.6	0.9	+ 14.2
41	A. A.	12/5	21.8	1300	9.1	2.42		
		13/5	21.8	1850	15.2			
		14/5	21.8	1900	16.3			
			65.4		40.6	2.42	0.9	+ 21.5
			» + 750 g Blut					
		15/5	43.1	1890	19.5	15.2		
		16/5	21.8	2160	13.1			
		17/5	21.8	1690	23			
			86.7		55.6	15.2	0.9	+ 15.5

* N Analysen im Kot nicht ausgeführt.

Nr	Name	Dat	Harn			Kot g N	Schweiss	N-Bilanz
			zugeführt g N	ml Diurese	g N			
42	L. L.	25/4	21.8	1500	15.7	3.0	0.9	+ 24
		26/4	21.8	1600	13			
		27/4	21.8	900	8.1			
		65.4			37.5	3.0		
		+ 750 g Blut						
		28/4	43.1	1200	14.9	4.8		
		29/4	21.8	1400	19.6			
		30/4	21.8	1650	23.1			
		86.7			58.2	4.8	0.9	+ 22.7

N während der Vorperiode und 85.8 g N während der Versuchsperiode zugeführt. Auch hier war die Eiweissbilanz in beiden Fällen positiv und annähernd von derselben Grösse (18.7 g und 19.8 g). Im dritten Versuch wurde während der Vorperiode 51 g N und während der Versuchsperiode 72.3 g N zugeführt. Die Eiweissbilanz ist hier nach Blutzufuhr um 10 g grösser als während der Vorperiode (4 g und 14.2 g). Der Versuch ist indessen weniger wertvoll, weil die N Ausscheidung im Kot nicht bestimmt wurde und anstatt dessen mit einer täglichen Ausscheidung von 1.2 g N im Kot gerechnet wurde. Im vierten Versuch wurde 65.4 g N während der Vorperiode und 86.7 g N während der Versuchsperiode zugeführt. Die Eiweissbilanz war in beiden Fällen positiv, jedoch weniger in der Versuchs- als in der Vorperiode. (21.5 g und 15.5 g). In diesem Versuch gelangte eine bedeutende N Menge im Kot zur Ausscheidung nach der Blutzufuhr. Im letzten Versuch wurde während der Vorperiode 65.4 g N und während der Versuchsperiode 86.7 g N zugeführt. In beiden Phasen des Versuchs ist die N Bilanz positiv und annähernd von derselben Grösse. (24 g und 22.7 g). —

Die Versuche ergeben weiter, dass die mit dem Blut zugeführte N Menge in einem Versuch schon nach 24 Std., in zwei Versuchen im Laufe von 48 Std. und in einem Versuche im Laufe von 72 Std. praktisch wieder zur Ausscheidung gelangte. (Der vierte Versuch wo N Analysen im Kot fehlen ist hier nicht mitgerechnet.) Demnach darf damit gerechnet werden, dass die im Blut vorhandene N Menge binnen 72 Std. zur Ausscheidung gelangt. Keiner dieser

Versuche berechtigt zu der Annahme eines durch die Blutzufuhr herbeigeführten toxischen Eiweisszerfalles im Körper, indem die Stickstoffbilanz in 4 kompletten Versuchen sowohl in der Vorperiode wie in der Versuchsperiode annähernd dieselbe war.

4. Anämie und hämodynamische Faktoren.

a) *Die Bedeutung der Anämie.*

Von Taylor und Lewis konnte in 1915 in experimentellen Versuchen an Hunden nachgewiesen werden, dass wiederholte Blutentnahme und Ersatz des Flüssigkeitsverlustes durch Ringerlösung eine progressive Rest-N Steigerung im Blute hervorrief. In einem Versuch wurde eine Steigerung von 18 bis 44 mg %, in einem anderen von 32 bis 76 mg % und in einem dritten von 10 bis 32 mg % erzielt. Der Steigerung lag sowohl Harnstoff wie Aminosäuren-N zugrunde. Bei den Versuchstieren nahmen die Total-N und Total-eiweisswerte im Blute ab. Die Futtermenge der Tiere wird nicht erwähnt. — Buell konnte erhöhte Stickstoffausscheidung sowie erhöhte Rest-N Werte im Blut nach wiederholter Blutentnahme bei Schweinen nachweisen, die mit Korn und Wasser oder Stärke und Wasser gefüttert wurden. v. Slyke erwähnt, dass eine Anämie keine charakteristische Veränderungen des Stickstoffumsatzes mit sich führt und dass die in der Literatur beschriebenen Veränderungen wahrscheinlich von anderen Faktoren als der Anämie zugehörig herrühren. Gettler konnte in 1920 bei einer Reihe von Perniziosakranken erhöhte Rest-N; Harnstoff und Kreatininwerte im Blut nachweisen, deren Ursache in einer herabgesetzten zirkulierenden Blutmenge zu suchen ist, also nicht in einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Becker fand bei einer gründlichen Untersuchung Perniziosakranker in den meisten Fällen eine positive Stickstoffbilanz. In einzelnen Fällen hingegen wurde eine negative Bilanz konstatiert, deren Ursache in Fieber oder unzureichender Nahrungszufuhr zu suchen ist. Nur in zwei Fällen konnte angenommen werden, dass eine erhöhte Blutmauserung an der negativen Bilanz beteiligt war. —

Guldagers Observation von fehlender Azotämie nach einer grösseren, einmaligen, arteriellen Blutung ist schon früher erwähnt worden. Selbst habe ich bei einem Fall von Lungentuberkulose nach Hämoptöe eine deutliche Azotämie feststellen können. Dieser

Patient hustete im Laufe von 3 Tagen insgesamt 3.05 l Blut auf. Die Hämoglobin und Harnstoffwerte verhielten sich folgendermassen

Dat.	Hb %	Harnstoff mg %
2/2		35
3/2	71	
4/2	58	68
14/2		50

Es kann demnach kaum Zweifel darüber bestehen, dass bei schweren Anämien, besonders nach wiederholten Blutverlusten, deutliche Veränderung im Stickstoffumsatz auftreten kann. Als Ursache wird allgemein eine Anoxämie der Gewebe hervorgehoben. Übereinstimmend mit dieser Ansicht, hat man bei Tieren die in verdünnter Luft atmen oder wo man durch Kohlenoxydvergiftung eine ähnliche Wirkung hervorruft, nicht unmittelbar, sondern erst in den folgenden Tagen eine sehr erhebliche Steigerung des Eiweisszerfalles wahrgenommen, wahrscheinlich bedingt durch Absterben einzelner Zellen oder Zellbestandteile. H. Oppenheim fand, dass seine N-Ausscheidung an Tagen angestrenzter, mit Atemnot verbundener Muskelarbeit, erheblich gesteigert war, während diese Steigerung ausblieb, wenn er diese Arbeit in langsamerem Tempo, also ohne Atemnot ausführte. —

Indirekt kann ein Blutverlust während der Resynthese von Hämoglobin die Stickstoffbilanz beeinflussen. (Heath, Taylor). Gewöhnlich wird damit gerechnet, dass eine Steigerung der Hämoglobinmenge mit 10 % eine Eiweissmenge von 80 g beansprucht. Die Resynthese von Hämoglobin findet ohne Rücksicht auf eine negative Stickstoffbilanz statt. Der Bedarf an Stickstoff wird in diesem Fall von Zell- oder Plasmastickstoff gedeckt. Dadurch kann eine Abnahme sowohl des Rest-N im Serum wie der Stickstoffausscheidung im Harn hervorgerufen werden. Dieser eben erwähnte Faktor dürfte indessen der Wirkung einer Anoxämie gegenüber nur wenig hervortretend sein, wenn die gewöhnliche, tägliche Hämoglobinzunahme nach Blutungen (etwa 1 % täglich) in Betracht gezogen wird.

Wenn bei Anämien deutliche Veränderungen im Stickstoffumsatz auftreten können, dürfte auch anzunehmen sein, dass solche Veränderungen sich nach Magenblutungen geltend machen können, indem sich dieser Faktor zu anderen gleich gerichteten Faktoren addiert. Demnach solle man erwarten können bei schweren Blutungen eine höhere Azotämie als bei leichten Blutungen anzutreffen. Indessen sind die Verhältnisse bei Magenblutungen mehr kom-

Tab. Nr. 9.

Kas. Nr.	Kurtag	Millionen r. Bl.	Fib %	Häma- tokrit	S rum Eiweiss %	Wasser- gehalt %	Rest-N mg %
4. ♂ Hämatemesis, grosse Blutung.	1.	2.04	46	19.5			30
	3.						
	5.						40
	14.	3.43	61	26			30
6. ♂ Melaena, geringe Blu- tung.	1.	6.69	127	53			57
	3.	6.3	129	54			67
	5.	6.25	126	54			46
	14.	5.7	110				34
	25.	5.3	102	47			33
19. ♂ Melaena, mittelgrosse Blutung.	1.	3.71	77	28	6.81	93.7	28
	3.	3.8	89	34	6.97	93.6	46
	5.	3.77	91	33	6.99	93.5	42
	14.	4.52	87	34	6.95	93.6	42
20. ♂ Hämatemesis, grosse Blutung.	1.	2.73	61	21	6.04	91.3	41
	3.	2.32	59	21	5.74	94.5	40
	5.	2.54	64	22	6.38	94	38
	14.	3.03	61	23			30
21. ♂ Hämatemesis, grosse Blutung.	1.	4.1	98	37	7.07	93.5	37
	3.	3.27	75	28	6.63	93.8	40
	5.	2.97	64	24	6.5	93.9	55
	14.	2.67	55	21	6.65	93.8	22
25. ♀ Hämatemesis, grosse Blutung.	1.		68				32
	3.		66				28
	5.		69				36
	14.		70				30

pliziert, wo doch die Absorption von Blut sich zu den eben erwähn-
ten Faktoren hinzugesellt. Freilich haben wir früher erfahren, dass
Zufuhr von $\frac{3}{4}$ 1 Blut bei gesunden Personen nur eine bescheidene
Rest-N Steigerung im Blut mit sich führt. Indessen kann nicht aus-
geschlossen werden, dass eine grössere Blutzufuhr, wie bei grossen
Magenblutungen, sich mehr geltend macht und eine höhere Azotä-
mie bewirkt. In einem klinischen Material wird es demnach un-
möglich sein die Wirkung der drei erwähnten Faktoren gesondert zu
erfassen. Indessen sollte man berechtigt sein, wenn sich bei Ver-

gleich verschiedener Fälle von Blutungen (mit gleicher Nahrungszufuhr behandelt) gesetzmässige Veränderungen der Azotämie herausstellen, diese auf die vereinte Wirkung der oben erwähnten Faktoren zurückführen zu dürfen. —

In Tab. Nr. 9. habe ich 6 klinische Beobachtungen zusammengestellt. Sämtliche Fälle ausgenommen Nr. 6 waren grosse oder mittelgrosse Magenblutungen. Wie aus der Tabelle hervorgeht kam die Azotämie am wenigsten bei Fall Nr. 4 und No. 25 zum Vorschein, d. h. der Fall wo grosse Blutung vorhanden war, während die Azotämie bei den übrigen Fällen weniger hervortretend war. Bei Fall Nr. 20 war die Blutung ziemlich bedeutend, die Azotämie jedoch weniger deutlich als bei Fall Nr. 19 mit geringerer Blutung. Die höchste Azotämie trat bei Fall Nr. 6 auf, also bei dem Fall wo sicher die geringste Blutung von allen vorlag. Freilich war hier eine bedeutende Oligohydrämie zu finden, was die hohen Rest-N Werte im Serum beeinflusst hat. Aber dennoch ist der Unterschied ein auffälliger.

Es scheint demnach so zu sein, dass in den hier erwähnten Fällen weder die Anämie noch die Absorption von Blut einen bemerkenswerten Einfluss der Azotämie gegenüber ausgeübt haben. Eine gesetzmässige Übereinstimmung zwischen der Grösse des Blutverlustes und dem Grad der Azotämie wird vermisst. Damit meine ich jedoch nicht ausgeschlossen zu haben, dass in gewissen Fällen, besonders nach wiederholten Blutungen die in diesem Abschnitt erwähnten Faktoren an der Azotämie beteiligt sein können. —

b. Die Flüssigkeitszufuhr und ihre Bedeutung.

Aus Tierversuchen geht hervor, dass die Flüssigkeitszufuhr die Rest-N Werte im Blut beeinflussen kann. I. Bang konnte in 1915—16 an Kaninen eine Rest-N Steigerung in Hungerversuchen feststellen, eine Steigerung die von Harnstoff herrührt. In einem Versuch stieg das Rest-N bis 142 mg %, ohne dass im Harn Eiweiss vorhanden war. Durch tägliche Zufuhr von 100 ml Wasser konnte jeder Anstieg von Rest-N verhindert werden. Bang fand nur eine unbedeutende Abnahme des Serumwassers und schloss daraus, dass die Flüssigkeit der Gewebe die hauptsächlichste Rolle spielte. Gewissermassen ist der Zustand im Organismus nach einer Magenblutung ein ähnlicher. Die knappe Diät ist für den Stoffwechsel

unzureichend und in vielen Fällen ist auch die Flüssigkeitszufuhr eine sehr bescheidene. —

K. Frankenthal konnte in Hundeversuchen keinen erhöhten Eiweissabbau bei herabgesetzter Flüssigkeitszufuhr nachweisen. Im Gegenteil schien der Eiweissumsatz in den Durstversuchen abzunehmen und nach wiederholten Durstperioden konnte sich der Hundeorganismus gewissermassen hieran gewöhnen, so dass die Azotämie, die dennoch vorhanden war, mit jeder neuen Durstperiode weniger zum Vorschein kam. —

Um die Bedeutung der Flüssigkeitszufuhr gegenüber der Azotämie nach Magenblutungen zu untersuchen, habe ich 8 Fälle von Hämatemesis und/oder Melaena mit der früher erwähnten Kur behandelt, jedoch ohne extra Flüssigkeit zu verabreichen. Diese Fälle von Magenblutungen erhielten von Tag zu Tag folgende Zufuhr von Wasser in der Diät

1. Tag 160 ml	6. Tag 1230 ml
2. » 330 »	7. » 1310 »
3. » 490 »	8. » 1490 »
4. » 660 »	9. » 1670 »
5. » 820 »	10. » 1810 »

In 11 anderen Fällen wurde ausserdem während den ersten 5 Tagen extra Flüssigkeit in Form von Wasser oder 5 % Glykoselösung verabreicht, sodass die totale Flüssigkeitszufuhr 1 l pro Tag betrug. In einzelnen Fällen, wo oligohydrämische Symptome auftraten, wurde mehr Flüssigkeit verabfolgt. Abgesehen vom Unterschied in der Flüssigkeitszufuhr, war die Behandlung beider Gruppen dieselbe. Die Durchschnittswerte von Rest-N in beiden Gruppen geht aus folgender Zusammenstellung hervor:

	Kürtag				
8 Fälle ohne erhöhte	1	3	5	14	
Flüssigkeitszufuhr	38	46	41	46	mg % Rest-N
11 Fälle mit erhöhter Flüssigkeitszufuhr	37	45	37	31	

Wie aus dieser Zusammenstellung hervorgeht ist die Azotämie nur unbedeutend weniger hervortretend in den Fällen wo mehr Flüssig-

keit verabreicht wurde, sodass die Resultate zu der Annahme berechtigen, dass die Flüssigkeitszufuhr in meinem Material keine merkbare Rolle der Azotämie gegenüber spielt.

c) Kollaps und Schock bei Magenblutungen.

Eine Kreislaufinsuffizienz kann die unmittelbare Folge einer Magenblutung sein, wo Blutdruckfall, Oligämie, herabgesetztes Minutenvolum und herabgesetzte venöse Blutzufuhr zum Herzen das Bild prägen. Indessen ist hervorzuheben, dass ein Kreislaufkollaps und Schock nicht oft nach Magenblutungen das Krankheitsbild beherrschen, nachdem die Patienten im Krankenhaus eingeliefert sind. Es ist sogar bemerkenswert wie wenig sich gewöhnlich die hämodynamische Reaktion bei diesen Patienten geltend macht, im Gegensatz zu anderen grossen Blutverlusten wo man rastlose, blasse Patienten antrifft mit rascher Herzaktion, Luft-hunger, feuchter Haut und Bewusstseinstörungen. Der Arzt der gleich zu Patienten mit Magenblutungen gerufen wird, hat wahrscheinlich öfter Gelegenheit den hämodynamischen Kollaps nach Magenblutungen zu beobachten als es im Krankenhaus der Fall ist. Auch im Krankenhaus kann man in einzelnen Fällen alle Übergänge zwischen leichtem und schwerem Kollaps nach Magenblutungen beobachten, zunächst Blutdrucksteigerung, danach Blutdruckfall, Oligämie, (anfangs ohne Herabsetzung von Hb %, Hämatokrit und Serumeiweiss und später allmählich Einstellung auf Werte die vom Blutkörperchenverlust und der kompensatorischen Flüssigkeitszufuhr bedingt sind.) Dieser oligämische Kollaps kommt häufigst bei Magenblutungen vor.

In einzelnen Fällen tritt besonders im späteren Verlauf der Magenblutung ein oligohydrämischer Kollaps auf, der durch Dehydration allein oder in Verbindung mit Basenverlust gekennzeichnet ist. (Anfangs herabgesetzte, danach steigende Hb, Hämatokrit, Serumeiweisswerte.) In diesen Fällen werden auch oft erhöhte Totalbase und Chlorwerte im Serum gefunden. Ein oligoplasmatischer Kreislaufkollaps wie er oft bei Infektionen, Verbrennungen und schweren Verletzungen auftritt dürfte indessen kaum nach Magenblutungen zu beobachten sein.

In den Fällen wo nach Magenblutung ein Kreislaufkollaps auftritt, wird dieser gewöhnlich nur von kurzer Dauer sein, solange

der Organismus im Gewebe genügende Flüssigkeitsmengen besitzt, die einen raschen Ausgleich des Wasserverlustes im Blut gestattet. Von diesem Ausgleich wird auch die Dauer eines herabgesetzten Minutenvolums abhängig sein. Solange das Blutvolumen, das in der Zeiteinheit die Niere passiert, kleiner ist als in der Norm, wird die Harnstoffkonzentration im Blute steigen, damit eine das N-Gleichgewicht gewährleistende N-Ausscheidung in den Nieren erfolgen kann. Wie schon hervorgehoben ist ein deutlicher oligämischer Kreislaufkollaps bei der Mehrzahl der Fälle von Magenblutungen im Krankenhaus kaum anzutreffen, und wenn vorhanden, gewöhnlich nur von so kurzer Dauer, dass die initiale Azotämie kaum merkbar davon beeinflusst sein kann. Ganz anders sind die Verhältnisse beim oligohydrämischen Kreislaufkollaps wo dieser sich im späteren Verlauf einer Magenblutung entwickelt. In solchen Fällen darf angenommen werden, dass die Beeinträchtigung der Nierenfunktion ein derartiges Ausmass erreicht, dass sogar eine Urämie entstehen kann. In derartigen Fällen kann auch eine interstitielle Nephritis mitbeteiligt sein, wie von Opsahl nachgewiesen.

Diskussion der Resultate.

Wie in der Einleitung erwähnt, ist von mehreren Forschern auf das häufige Vorkommen von Azotämie nach Magenblutungen hingewiesen worden. Dieser Befund wird auch im vorliegenden Material bestätigt. Bei 43 von 55 Fällen wurde hier eine Azotämie gefunden, die meistens im Laufe der ersten 3 Tage nach der Blutung ihren Höhepunkt erreicht. Gewöhnlich kehren Rest-N und Harnstoffwerte im Laufe der ersten oder anfangs der 2. Woche zum Normalwert zurück. In Einzelfällen wird diese initiale Azotämie späterhin von einem charakteristischen Krankheitsbild urämischer Art abgelöst, wo Niedergeschlagenheit, Mattigkeit, Somnolenz und gestörtes Sensorium, zusammen mit Oligohydrämie das Bild prägen. Zur Blutung an und für sich hat dieser Zustand keine direkte Beziehung, da diese meistens schon längst aufgehört hat. —

An Hand des vorliegenden Materiales wurde der Versuch unternommen, einen Beitrag zur Klärung der initialen Azotämie zu liefern. Eine Analyse der Diät die verwendet wurde ergab, dass während den ersten 8—10 Tagen der Behandlung diese sowohl kalorisch wie an Inhalt von Eiweiss unzureichend ist. Die negative

N-Bilanz dauert bei Personen ohne Magenblutung 13—23 Tage an und dasselbe ist bei Personen mit Magenblutungen auch der Fall. Wie zu erwarten war, sind sowohl die Höhe der Azotämie wie deren Dauer in den Fällen am meisten hervortretend, wo die höchste negative N-Bilanz auftrat. Es kann demnach die Frage erhoben werden ob nicht die Diätkur an und für sich deshalb schuld ist am Entstehen der Azotämie. Tatsächlich konnte auch festgestellt werden, dass die Anwendung derselben Diätkur *bei nicht blutenden Ulcus* von Azotämie begleitet sein kann, ganz ähnlich wie es im Hungerversuch der Fall ist. In meinem Material trat eine Azotämie in 2 von 3 Versuchen auf. Verwundern darf es nur, dass es bei der Kalorienarmut der Diät nicht immer zutrifft. Hier mag indessen der Ernährungszustand beim Start der Kur ausschlaggebend sein. Man kann sich demnach fragen, ob andere Momente bei Fällen von Magenblutung bei der Entstehung der initialen Azotämie überhaupt von Bedeutung sind, da die Kalorien- und Eiweisszufuhr ohne Zweifel die höchste Bedeutung beim Zustandekommen der Azotämie haben muss.

Ich habe, um dieser Frage näher zu treten, erstens untersucht welche Rolle das Blut das dem Verdauungskanal angeboten wird, spielen mag. Es besteht die Möglichkeit, dass die Absorption von Blut eine Rest-N Steigerung im Blut mit sich führt, demnächst aber auch die Möglichkeit, dass das Blut im Darm mit seinem Reichtum an histaminähnlichen Substanzen zur Bildung toxischer Produkte führen könnte, die den Grad der Azotämie beeinflussen könnten. Die letztere Möglichkeit ist unter gewöhnlichen Umständen von vornherein als unwahrscheinlich zu bezeichnen. Versuche mit Blutzufuhr durch Magensonde waren von einer moderaten Rest-N Steigerung begleitet, die in 3 von 5 Versuchen schon nach 24 Stunden beendet war. Auch war die Steigerung im Gegensatz zur Azotämie nach Magenblutungen nicht vom Harnstoff bedingt. Die zugeführte N Menge kam im Laufe von 24 bis 48 Std. im Harn wieder zur Ausscheidung. Keiner der Versuche berechnete zur Annahme eines durch die Blutzufuhr herbeigeführten toxischen Eiweisszerfalls im Körper. Es ist demnach anzunehmen, dass die initiale Azotämie nach Magenblutungen zum Teil durch Absorption von Blut im Verdauungskanal herrührt. Dieser Anteil ist jedoch in quantitativer Hinsicht sehr gering und tritt meistens nur in den ersten paar Tagen zum Vorschein. — Bei rezidivierenden

grösseren Blutungen kann dieser Faktor freilich eine grössere Bedeutung erlangen als nach einer einzelnen Blutung.

Demnächst habe ich die Bedeutung der Anämie für die Entstehung der initialen Azotämie zu erfassen versucht. Es kann wohl kaum ein Zweifel darüber bestehen, dass der Stickstoffumsatz bei schweren Anämien, besonders nach wiederholten Blutverlusten beeinflusst wird. Indessen könnte in dem Material, welches in dieser Hinsicht näher untersucht wurde keine gesetzmässige Übereinstimmung zwischen der Grösse des Blutverlustes und dem Grad der Azotämie festgestellt werden. Es ist demnach anzunehmen, dass auch dieser Faktor bei der Entstehung der initialen Azotämie eine so unbedeutende Rolle spielt, dass diese Möglichkeit unter gewöhnlichen Umständen in der Klinik kaum eine Bedeutung erlangt. —

Weiter ist die Rolle, die die Flüssigkeitszufuhr bei der Entstehung der initialen Azotämie spielt, näher untersucht. Auch hier war das Resultat negativ. Es ist demnächst die Frage erörtert worden, inwieweit hämodynamische Momente (Schock und Kollaps) sich an dem Entstehen der initialen Azotämie beteiligen. Auch diese Möglichkeit ist als wenig wahrscheinlich zu bezeichnen, erstens weil Schock und Kollaps gewöhnlich nur in vereinzelten Fällen bei Magenblutungen nach Einlieferung ins Krankenhaus das klinische Bild prägen. Zweitens weil die Zeitpunkte der hämodynamischen Reaktion, wenn vorhanden, und der initialen Azotämie nicht identisch sind. Ganz anders sind die Verhältnisse beim oligohydrämischen Kollaps, wo dieser sich im späteren Verlauf einer Magenblutung entwickelt. Hier kann die Beeinträchtigung der Nierenfunktion eine so wesentliche sein, dass sogar eine Urämie entstehen kann. —

Zusammenfassung.

1) Nach Magenblutung wird in 43 von 55 Fällen eine von Harnstoffsteigerung bedingte Azotämie konstatiert.

2) Negative Stickstoffbilanz und Azotämie finden sich auch bei Ulkuskranken ohne Magenblutung die mit derselben Diät wie blutende Fälle behandelt werden.

3) Der Stoffwechsel bei der gewöhnlichen Behandlung von

Magenblutung ist während der ersten Woche ein ähnlicher wie im Hungerversuch. —

4) Die initiale Azotämie nach Magenblutungen ist hauptsächlich eine Folge der Inanition, und tritt in den Fällen am deutlichsten zu Tage wo die negative N-Bilanz die höchste ist.

5) Die Absorption von Blut im Darm kann in geringem Ausmass an der Rest-N Steigerung während den ersten Tagen nach Magenblutungen beteiligt sein.

6) Die Anämie nach Magenblutungen erlangt gewöhnlich keine Bedeutung für das Entstehen der Azotämie.

7) Die Flüssigkeitszufuhr ist für die Azotämie in meinem Material ohne Bedeutung.

8) Hämodynamische Faktoren sind für die initiale Azotämie bedeutungslos, erlangen aber bei der Spätazotämie eine grundlegende Bedeutung.

Résumé.

1) En 43 de 55 cas on constate après gastorragie une azotémie causée par une augmentation d'urée.

2) Un bilan azoté négatif et azotémie se trouvent, soit chez des gastorragies ulcéreuses, soit chez des malades ulcéreuses sans gastorragie, traités avec la même diète.

3) Le métabolisme dans le régime ordinaire des gastorragies pendant la première semaine, est, dans une certaine mesure, un métabolisme d'inanition.

4) L'azotémie initiale après des gastorragies est causée principalement par la subnutrition, et se manifeste par conséquent le plus nettement dans les cas où le bilan azoté est le plus négatif.

5) L'absorption du sang par l'intestin peut partager, dans une mesure très limitée, l'augmentation sanguine d'urée pendant les premiers jours après l'hémorragie.

6) En générale, l'anémie après les gastorragies n'importe pas au point de vue de l'azotémie.

7) Le dosage de liquide est sans importance pour l'azotémie dans ces observations.

8) Des moments hémodynamiques n'obtiennent aucune importance pour l'azotémie initiale. Chez les azotémies tardives, au contraire, ces moments sont en cause.

Summary.

1) Azotemia after gastric hemorrhage is a common phenomenon, occurring in 43 out of 55 cases. The azotemia is caused by rise of blood urea.

2) Negative nitrogen metabolism and azotemia were found during treatment of bleeding ulcers and non bleeding ulcers as well. The dietetic treatment was analoqueous in both instants.

3) The metabolism during the common treatment of bleeding ulcer, is to a certain degree, similar to the metabolism during hunger.

4) The initial azotemia of bleeding ulcer is caused by subnutrition, and subsequently appears at a time, when the negative nitrogen metabolism is most pronounced.

5) The absorption of blood in the intestines can to a certain, slight degree partake in the rise of blood urea during the first days after gastric hemorrhage.

6) The resulting anemia after gastric hemorrhage is without significance for the rise of blood urea.

7) The amount of fluid intake seems to be without importance for the azotemia in the observations presented.

8) Hemodynamic factors are without significance for the initial azotemia, but their importance can be a marked one during the late azotemia after gastric hemorrhage.

Über 2,3-Diphosphoglycerinsäure im Diabetikerblut.

Von

ÅKE LENNERSTRAND.

(Bei der Redaktion am 29 September 1943 eingegangen).

Einleitung.

Die Erythrocyten der Säugetiere enthalten säurelösliche Phosphatverbindungen, deren Zusammensetzung zum grossen Teil noch unbekannt ist. Nur so viel wissen wir mit Sicherheit, dass etwa die Hälfte dieser Phosphatester aus 2,3-Diphosphoglycerinsäure besteht, die zum ersten Mal von Greenwald (1) aus Blut von Schwein, Hund und Mensch isoliert wurde. Robinson und Mitarbeiter (2, 3) sind durch Studium des Reduktionsvermögens und der Einwirkung von Knochen- und Muskelposphatasen auf das Estergemisch zu der Schlussfolgerung gekommen, dass Hexosemonophosphorsäure und möglicherweise auch Hexosediphosphorsäure in den Blutkörperchen vorhanden sind. Ein geringerer Teil des säurelöslichen organisch gebundenen Phosphats liegt als Nukleotidphosphat vor. Rapoport (4, 5) hat die interessante Beobachtung gemacht, dass 2,3-Diphosphoglycerinsäure nur bei den Säugetieren vorkommt. Die Erythrocyten der Vögel und der Schildkröten enthalten stattdessen einen anderen Phosphatester, Inosit-hexaphosphorsäure, die früher nur aus dem Pflanzenreich bekannt war. Bei den übrigen Vertebraten macht meistens Adenosin-triphosphorsäure den grössten Teil des säurelöslichen Phosphats aus.

Tabelle 1.

Die Analysenzahlen bedeuten mg P pro cm³ Blutkörperchen.

	Ortho-P	Total-P	2,3-Diphosphoglycerin-säure-P	2,3-Diphosphoglycerinsäure-P
				Org. geb. säurelös. P.
Diabetikerblut				
1.	<0.02	0.382	0.148	0.41
2.	<0.02	0.452	0.161	0.37
3.	<0.02	0.446	0.146	0.34
E—d.	<0.003	0.421	0.168	0.40
Ö—g	0.01	0.428	0.169	0.40
J—n	0.024	0.387	0.139	0.38
S—u	0.004	0.414	0.173	0.42
L—t	0.012	0.436	0.167	0.39
N—n	0.014	0.345	0.147	0.44
			Mittel 0.158±0.012	Mittel 0.39±0.03
Normalblut				
L—d	0.036	0.427	0.177	0.45
H—n	0.037	0.412	0.156	0.42
Ä—g	0.033	0.417	0.169	0.44
L—n	0.041	0.490	0.219	0.49
M—m	0.033	0.401	0.180	0.49
N—g	0.032	0.467	0.187	0.43
			Mittel 0.181±0.027	Mittel 0.45±0.04
			Differenz 0.023±0.030	Differenz 0.06±0.05

Muskel, Niere, Darm und Knochenmark enthalten Phosphatasen, die die 2,3-Diphosphoglycerinsäure relativ gut dephosphorylieren (6, 7, 8), während in Hämolysaten die Phosphatabspaltung äusserlich langsam vor sich geht (9, 10, 11, 12). Die Aktivität des Pferdehämolysats kann jedoch durch Zugabe von Muskeladenylsäure und Mg wesentlich gesteigert werden (Lennerstrand, 13). Bei experimentellem Eingreifen und bei gewissen Krankheiten können die roten Blutzellen Schwankungen des 2,3-Diphosphoglycerinsäuregehalts auch in vivo aufweisen. So fanden Rapoport und Guest bei Überdosierung mit bestrahltem Ergosterin (14), bei Pylorusverstopfung und bei Nephritis (15, 16) eine erhöhte 2,3-

Diphosphoglycerinsäurekonzentration, während bei experimenteller Rachitis eine Senkung der Konzentration eintrat (17).

Zu der hier publizierten Untersuchung wurde ich durch die Ergebnisse von Rapoport und Guest (12) angeregt, dass der Gehalt der 2,3-Diphosphoglycerinsäure im Blute bei Steigerung der Wasserstoffionenkonzentration abnahm. Dies galt nicht nur für Versuche *in vitro* (defibriniertes Blut), sondern auch *in vivo* bei experimentell hervorgerufener Ammoniumchloridacidose (18). Die Konzentration des Harnphosphates ist im letzten Falle stark gesteigert und Rapoport berechnete, dass die gesamte ausgeschiedene Phosphatmenge aus der 2,3-Diphosphoglycerinsäure stammen dürfte. Nach Zugabe von primärem und sekundärem Natriumphosphat *per os* erreicht die Konzentration der 2,3-Diphosphoglycerinsäure in den Erythrocyten ihren ursprünglichen Wert. Die Veränderungen der 2,3-Diphosphoglycerinsäurekonzentration bei Variation des pH des Blutes zeigen, dass dieser Ester kein so reaktionsträger Körper ist, wie man aus den Spaltungsversuchen mit verschiedenen Phosphatasen erwarten könnte. Bei Diabetes mellitus ist das Säurebindungsvermögen des Organismus bei Auftreten der Säuren (β -Oxibuttersäure und Acetessigsäure) mehr oder weniger angestrengt. Ziel dieser Untersuchung war eine Orientierung über die Frage ob der Gehalt des Blutes von Diabetikerpatienten an organisch gebundener säurelöslicher Phosphorsäure, besonders 2,3-Diphosphoglycerinsäure, einige Abweichungen im Verhältnis zum normalen Blute aufweist.

Versuche.

Das Blut der Diabetikerpatienten¹ wurde in Bezug auf seinem Gehalt von Orthophosphat, Totalphosphat und 2,3-Diphosphoglycerinsäure untersucht und mit entsprechenden Werten des Normalblutes verglichen. Das Extrahieren der Blutproben fand folgendermassen statt: 10 cm³ Oxalathlut wurden in ein Centrifugenglas von 75 cm³ Volumen eingeführt und zweimal mit 0.9 % NaCl-Lösung gewaschen. 3 cm³ des Blutkörperchenbreis wurden mit 4.5 cm³ 1%-iger Trichloressigsäure vermischt und mit 7.5 cm³ 20%-iger Trichloressigsäure versetzt. Nach Enteiweissung und Verdünnung mit 15 cm³ destilliertem Wasser wurde die Probe filtriert.

Dr. J. Möllerström danke ich auch hier für seine Freundschaft, mir die Blutproben zur Verfügung zu stellen.

Für die Phosphatbestimmung kam die von Briggs angegebene Methode in der Modifikation von Martland und Robison (19) zur Verwendung. 2,3-Diphosphoglycerinsäure wurde nach Rapoport (20) bestimmt. Sämtliche Glycerinsäuren geben mit Naftoresorcin eine blaue Farbe, deren Intensität der Glycerinsäurekonzentration proportional ist (vergl. Lennerstrand, 13). Die Absorption wurde mit Stufenphotometer im roten Spektralgebiet (Filter 8) gemessen.

Die erhaltenen Resultate sind in der oben angeführten Tabelle zusammengestellt worden.

Die Werte des anorganischen Blutphosphats sind niedriger im Diabetikerblut als im Normalblut. Bezüglich des Gehaltes des Totalphosphats und der 2,3-Diphosphoglycerinsäure sind die Unterschiede weniger auffällig. Die letzte Spalte enthält den Quotient: Gefundener Wert der 2,3-Diphosphoglycerinsäure durch organisch gebundenes säurelösliches Phosphat. Aus der Berechnung des mittleren Fehlers geht hervor, dass keine statistisch sichergestellte Differenz zwischen Diabetikerblut und Normalblut vorliegt.

Diskussion.

Über die Funktion der 2,3-Diphosphoglycerinsäure im Blut ist viel diskutiert worden. Die nahe chemische Verwandtschaft mit 1,3-Diphosphoglycerinsäure, deren Bedeutung als Zwischenglied bei dem enzymatischen Kohlenhydratabbau festgestellt worden ist, könnte auf eine ähnliche Rolle der 2,3-Diphosphoglycerinsäure deuten. Da aber die Intermediärsubstanzen rasch weiter umgesetzt werden, macht die Anhäufung des Esters in den Erythrocyten diese Annahme weniger wahrscheinlich. Diese Ansicht schliesst indessen nicht aus, dass die 2,3-Diphosphoglycerinsäure bei dem glykolytischen Abbau gebildet wird. Jedenfalls wird der Ester, wie schon oben hervorgehoben wurde, unter Mitwirkung derselben Aktivatoren (Muskeladenylsäure und Mg) abgebaut, die bei der Dephosphorylierung der 1,3-Diphosphoglycerinsäure teilnehmen.

Nach Befunden mehrerer Forscher könnte die 2,3-Diphosphoglycerinsäure eine Rolle für die pH-Regulierung der roten Blutkörperchen spielen. Die Elektrotitrationskurve des Esters, diesowohl von Kiessling (21) als von Rubin (22) studiert worden ist,

zeigt, dass die Säure innerhalb der im Blute herrschenden Wasserstoffionenkonzentration (Säugetierblut pH 7.2—7.7, bei 18—20°) pufferndes Vermögen besitzt. Die pK -Werte der vierten und fünften Dissoziationsstufe der 2,3-Diphosphoglycerinsäure sind nach Kiessling 7.46 bzw. 7.99. Die Pufferwirkung der roten Blutzellen ist grösser als man in Hinsicht auf den Hämoglobingehalt erwarten sollte (23, 24). Es wurde angenommen dass in erster Linie die Phosphatester des Blutes für dieses Verhalten verantwortlich wären. Auch die Änderungen der 2,3-Diphosphoglycerinsäurekonzentration bei ziemlich geringen Verschiebungen der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes deuten auf die Bedeutung dieser Ester für die Base-Säurebilanz im Organismus (12). Bei Zuckerkrankheit ist das Säurebindungsvermögen des Organismus mehr als gewöhnlich in Anspruch genommen und im Anschluss zu dem oben gesagten muss man erwarten, dass die 2,3-Diphosphoglycerinsäure beim Ausgleichen der pH -Verschiebung teilnimmt. Die hier vorgelegten Versuche zeigen indessen, dass der Gehalt des Blutes an 2,3-Diphosphoglycerinsäure bei Diabetikerpatienten wenigstens nicht konstant gesenkt ist. Sie schliessen aber nicht aus, dass die Konzentration dieses Esters unmittelbar nach Abgabe der Acetonkörper zum Blute herabgesetzt ist. Hierauf könnte die Phosphatausscheidung im Harn deuten. Bei einer genügenden Alkalireserve des Blutes (kompensierte Acidose) wird aber die pH -Verschiebung schnell ausgeglichen und als Folge davon der ursprüngliche Gehalt 2,3-Diphosphoglycerinsäure durch Resynthese wiederhergestellt.

Zusammenfassung.

Bei einer vergleichenden Untersuchung über den Gehalt der organisch gebundenen säurelöslichen Phosphorsäure, besonders der 2,3-Diphosphoglycerinsäure, im Normalblut und im Blut von Diabetikerpatienten konnte kein statistisch sichergestellter Unterschied nachgewiesen werden. Der Orthophosphatgehalt der Blutkörperchen war in sämtlichen untersuchten Fällen niedriger im Diabetikerblut als im Normalblut.

Die Untersuchung wurde mit Unterstützung des Wenner-Grens Samfund ausgeführt.

Aus dem Wenner-Gren Institut für Biologie der Universität Stockholm.

Literatur.

- 1) E. Greenwald: J. of biol. chem. 63, 339, 1925. — 2) M. Martland, F. Hansmann, R. Robison: Bioch. J. 18, 1152, 1924. — 3) H. Goodwin, R. Robinson: ebenda 18, 1161, 1924. — 4) S. Rapoport: J. of biol. chem. 135, 403, 1940. — 5) S. Rapoport, S. Guest: ebenda 138, 269, 1941. — 6) W. Schuchardt, A. Vercellone: Bioch. Z. 276, 280, 1935. — 7) O. Bodansky, H. Bakwin: J. of biol. chem. 104, 747, 1934. — 8) M. Laskowski: Bioch. Z. 292, 319, 1937. — 9) J. Roche: Bioch. J. 25, 1724, 1931. — 10) W. Schuchardt, A. Vercellone: Bioch. Z. 272, 435, 1934. — 11) S. Rapoport: ebenda 289, 290, 1937. — 12) S. Rapoport, G. Guest: J. of biol. chem. 129, 781, 1939. — 13) Å. Lennerstrand: Enzymologia 9, 248, 1941. — 14) G. Guest, S. Rapoport: J. of biol. chem. 124, 599, 1938. — 15) Dieselben: ebenda 123, 47, 1938. — 16) Dieselben: ebenda 131, 675, 1939. — 17) Dieselben: ebenda 126, 749, 1938. — 18) S. Rapoport: Bioch. Z. 289, 411, 416, 1937. — 19) M. Martland, R. Robison: Bioch. J. 20, 847, 1926. — 20) S. Rapoport: Bioch. Z. 289, 406, 1937. — 21) W. Kiessling: ebenda 273, 103, 1934. — 22) S. Rubin: J. of biol. chem. 126, 679, 1938. — 23) D. van Slyke, H. Wu, F. McLean: J. of biol. chem. 56, 765, 1923. — 24) M. Maizels, J. Paterson: Bioch. J. 31, 1642, 1937.
-

Ouvrages envoyés aux Acta medica scandinavica.

S. Ahrend Larsen: Aarsberetning angaaende Sundhedstilstanden i København for 1942. 81 S. F. E. Bordines Bogtrykkeri A/S, København 1943.

Beretning fra Finseninstitutet for aarene 1936—1940. 351 p. J. H. Schultz A/S Universitets-Bogtrykkeri, København, 1943.

Aus der medizinischen Klinik des Serafimerlazarets, Stockholm (Vorstand: Prof. A. Kristenson).

Eine neue zytologische Untersuchungsmethode.

Von

GUNNAR WIHMAN.

(Bei der Redaktion am 2. September 1943 eingegangen).

»Die Einführung der Röntgendiagnostik war ein gewaltiger Fortschritt, der fast alle Gebiete der klinischen Diagnostik beeinflusste und aus diesem Grunde zum Rückgang etlicher älterer diagnostischer Verfahren führte.« Zu diesen gehörte auch die sog. zytologische Untersuchung von Exsudaten und Transsudaten. Derselben wird, nachdem sie in den Jahren unmittelbar nach Beginn unseres Jahrhunderts allgemein geschätzt und Gegenstand grossen Interesses gewesen war, heutzutage wenig Bedeutung beigemessen; manchenorts ist sie fast in Vergessenheit geraten. Als Ursache dieses Umschwungs dürfte man wohl, wie gesagt, in erster Linie den Siegeslauf der Röntgendiagnostik anzusehen haben; zum Teil dürfte aber der Grund hierfür auch in dem Schwierigkeitsgrad und der mangelhaften Methodik der zytologischen Untersuchung zu suchen sein.

Ich will hier auf die geschichtliche Entwicklung der zytologischen Forschung nicht näher eingehen, sondern nur in Kürze über ältere Untersuchungsverfahren berichten sowie ausserdem eine neue, von mir vor einigen Jahren eingeführte Methodik beschreiben.

Die einfachste Technik der zytologischen Untersuchung eines Punkts besteht darin, dass die Flüssigkeit zentrifugiert und dann ein Tropfen des Bodensatzes auf einen Objektträger gebracht wird. Danach wird ein Deckglas aufgelegt und das Präparat in unge-

färbtem Zustand mikroskopisch untersucht. Dieses Verfahren wurde von den ältesten Forschern auf diesem Gebiet angewendet und lieferte, so einfach es auch erscheinen mag, in der Hand des Erfahrenen ziemlich gute Resultate. Es verdient Beachtung, dass diese »Mikroskopierung des frischen Präparats« noch im Jahre 1908 von einem so hervorragenden Zytologen wie Königer nach wie vor empfohlen wurde: »Die Beobachtung der Zellen im frischen, zum Teil im lebenden Zustand gewährt mancherlei Aufschlüsse, die das Kunstprodukt der fixierten und gefärbten Zelle nicht zu geben vermag, und namentlich von den protoplasmareichen endothelialen Zellen und von den Geschwulstzellen erhält man im frischen Präparat ein viel klareres Bild, als im gefärbten Präparate, zumal die grossen Zellen oft schlecht am Glase haften und sich weniger gut fixieren und färben lassen.«

Schon 1882 hatte Ehrlich die Färbung der Zellen mit verschiedenen Färbeverfahren eingeführt, um dadurch ein deutlicheres Bild feinerer Strukturen in denselben zu erhalten. Er bediente sich hierbei im wesentlichen der gleichen Farblösungen, wie er sie zur Färbung von Blutpräparaten verwendete. Es erwies sich indessen als unmöglich, die Zellen auf befriedigende Weise in feuchtem Zustand zu färben, weshalb Ehrlich sich gezwungen sah, das auf einem Objektträger ausgestrichene Sediment zuerst zu trocknen und dann das Eiweiss durch vorsichtiges Erwärmen zu fixieren. Eine derartige Färbung von Trockenpräparaten wurde auch von Widäl und dessen Mitarbeitern angewandt, welche zu den Bahnbrechern auf diesem Forschungsgebiet gerechnet werden, und diese Methode wurde später auf Jahrzehnte hinaus das Standardverfahren für zytologische Untersuchungen und ist es wohl noch heute. Immerhin wurde von mehreren Forschern der Versuch gemacht, eine andere Methodik einzuführen.

Josefson (1901) fällte das Exsudat mit Alkohol, zentrifugierte dann und bettete das Sediment in Zelloidin oder Paraffin ein.

Quensel (1919) hat folgendes, von ihm bereits früher (1918) bei der Untersuchung von Harnsedimenten angewandtes Verfahren angegeben: Die Punktionsflüssigkeit wird zentrifugiert, ein Tropfen des Sediments auf einen Objektträger gebracht, und diesem Tropfen werden ein paar Tröpfchen einer von Quensel zusammengesetzten Farblösung (Methylenblau-Cd + Sudan-Cd) zugesetzt. Man rührt vorsichtig mit einem Platindraht umher, und nach kurzer Zeit ist

eine hinreichende Färbung eingetreten. Das Präparat wird mit einem Deckglas bedeckt und dann unmittelbar mikroskopiert.

Im Jahre 1936 führte Verf. die folgende Methode ein, welche in Klin. Wochenschrift Nr. 26, 1936, S. 926 beschrieben ist, woraus zitiert wird: »Die ganze Exsudatmenge, auch wenn sie aus mehreren Litern besteht, wird in grossen Zentrifugengläsern zentrifugiert. Die Sedimente werden dann mit etwas Wasser aufgeschwemmt und mit Hilfe eines Trichters in einen etwa dezimeterlangen, am unteren Ende zugeschnürten, gewöhnlichen Wurst darm hineingegossen. Dieser, der also ein konzentriertes Exsudat enthält, wird danach in ein mit Wasser teilweise gefülltes Zentrifugenglas einge-

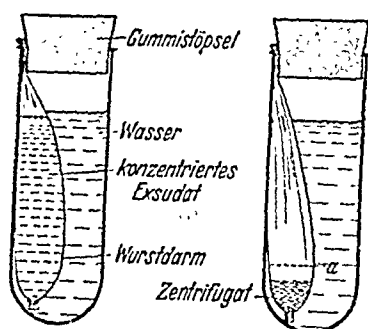


Abb. 1. Zur Erläuterung des Zentrifugierverfahrens (vgl. Text).

bracht, und der oberste Teil wird mit einem Gummistöpsel in der Öffnung des Glases festgehalten, wie die Abb. 1 zeigt.

Man zentrifugiert dann das »konzentrierte Exsudat« im Wurst darm, nimmt ihn heraus und schnürt ihn bei a zu. Das ganze Sediment wird auf diese Weise in dem untersten Teil des Wurstdarmes eingeschlossen, und weil dieser aus *tierischem Gewebe* besteht, kann man das ganze Stückchen durch die gewöhnlichen Fixierungs- und Einbettungsflüssigkeiten bis ins Paraffin führen. Es hat sich gezeigt, dass man es nach dem Einbetten ebenso leicht wie ein gewöhnliches Gewebstück mit dem Mikrotom schneiden kann, und ausserdem, dass die Wand des Wurstdarmes beim Mikroskopieren sehr leicht von dem Inhalt zu trennen ist. Bei der Behandlung in den Schlächtereien geht nämlich die Gewebsstruktur der Därme fast verloren. (Sie werden in 1 % Formollösung aufbewahrt. Das beste Material zum Zueschnüren ist chirurgisches Nahtmaterial, das

die Mikrotommesser nicht schädigt. Wenn man vorsichtig schneidet, kann man aber auch Nähgarn verwenden.)

Mit dieser Methode können verschiedene Exsudate und Sekrete untersucht werden. Die besten Resultate erhält man, wenn die Exsudate durch einen Troïkar entleert werden, weil durch diesen auch grössere Tumorstückchen passieren können. Die Diagnose wird sonst dem Pathologen erschwert.»

Diese Methode lieferte gute Resultate, und es zeigte sich bald, dass sie noch weiter vereinfacht werden konnte: Nach der ersten Zentrifugierung wird die Flüssigkeit nicht restlos abgegossen, sondern man lässt eine kleine Menge ($0,1-0,3 \text{ cm}^3$) über dem Sediment zurück. Dann wird das letztere mit einem dünnen Glasstäbchen oder Platindraht umgerührt. Der dickflüssige Bodensatz wird danach durch einen Trichter gegossen, über dessen untere Mündung man einen etliche Zentimeter langen Wurstdarm gezogen hatte, welcher unten mit einem Zwirnsfaden zugeschnürt ist. Hierauf verknotet man den Wurstdarm oberhalb des Bodensatzes, schneidet denselben dicht über dem zuletzt gemachten Knoten ab und lässt das jetzt in den Wurstdarm eingeschlossene Sediment zur Fixierung in ein Gefäss mit zehnprozentigem Formalin fallen. Nach der Fixierung wird das Präparat durch die bei histologischen Arbeiten üblichen Flüssigkeiten in Paraffin übergeführt. Unmittelbar vor dem Einlegen in Paraffin kann man ohne Nachteil die beiden Zwirnknoten abschneiden. Das Präparat lässt sich dann wie ein gewöhnliches Gewebstück schneiden, ohne dass die Mikrotommesser Schaden nehmen.

Man erhält mit diesem einfacheren Verfahren in den meisten Fällen eine gute Anreicherung der zelligen Bestandteile. In einigen Fällen liegen diese nicht so dicht wie bei Verwendung der ursprünglichen Technik. Für praktische Zwecke hat sich die Anreicherung doch als völlig ausreichend erwiesen, und man findet im allgemeinen eine grosse Anzahl Zellen pro Gesichtsfeld.

Um die *Gerinnung* sero-fibrinöser Exsudate zu verhindern, sind einzelne Forscher auf verschiedene Weise vorgegangen. Widal und Ravaut defibrinierten das Exsudat durch Schütteln mit Glasperlen. Andere (Sabrazés und Muratet, Barjon und Cade, Königer) empfehlen die »Methode der unmittelbaren Zentrifugation« in allen Fällen, wo die Möglichkeit hierfür besteht.

Meinerseits verwende ich $3-4 \text{ cm}^3$ 3,8prozentige Na-Zitratlösung im Entnahmegefäss, wodurch die Gerinnung von minde-

stens 30—40 cm³ Exsudat, oft erheblich mehr, verhindert wird. Bekommt man eine Probe zur Untersuchung, welche Fibringerinn- sel enthält, so lässt sich übrigens eine ziemlich gute Ausbeute erzielen, indem man das Gerinnsel mit einer Platinöse gründlich in der Flüssigkeit ausschüttelt und es dann entfernt. Wenn das Gerinnsel klein ist, kann es ohne Nachteil mit in den Bodensatz kommen.

Was die Färbung zytologischer Präparate anlangt, so sind von den einzelnen Forschern eine ganze Reihe verschiedene Farblösungen angewendet worden. Die weitaus meisten Autoren halten jedoch die Technik der Blutfärbung für die beste. Nach der neuen Methode hergestellte Schnittpräparate haben indessen den Vorzug, dass sie sich auch mittels der gewöhnlichen pathologisch-anatomischen Färbeverfahren färben lassen. Im allgemeinen pflege ich die Schnitte auf drei verschiedene Arten zu färben:

1. Ehrlichs Hämatoxylin-Eosin, 2. Weigerts Hämatoxylin-van Gieson, 3. Giemsa-Färbung.

Ausserdem bei Fällen mit Tuberkuloseverdacht: Nächstblaufärbung nach Hallberg.

In den meisten Fällen wurden überdies zu Vergleichszwecken Trockenpräparate mit Giemsa-Färbung sowie Präparate nach Quen- sel hergestellt. Über den Ausfall dieses Vergleichs werde ich unten etwas ausführlicher berichten. Zunächst folgen hier einige Fall- beschreibungen, einmal als Beispiele für die histologischen Bilder bei etlichen verschiedenen Formen von Ergüssen, sodann als Unter- lage für die anschliessende Erörterung.

Fall 1 (Tbc.-Abt. St.-Göran-Krhs. J.-Nr. 657/42). 54jährige Frau. *Klinische Diagnose: Ca. ovarii c. metast. pleurae dextr.?*

Früher im grossen ganzen stets gesund gewesen. Etwa am 7. X. 42 begann Pat. sehr kurzatmig zu werden und hatte Fieber bis 38°. In den ersten Tagen auch Stiche in der rechten Seite. Bemerkte in den letzten Tagen vor der Aufnahme, dass die Haut etwas gelb geworden war.

19. X. 42 Aufnahme in die Tbc.-Abt. des St.-Göran-Krankenhauses. Es bestand da ein grosses rechtsseitiges Pleuraexsudat, welches entleert wurde.

Zytologische Untersuchung: Das Präparat enthält sowohl einzelne Zellen als auch grössere und kleinere Zellverbände, welche einen erheblichen Zell- und Kernpolymorphismus erkennen lassen und sicher aus einem malignen Tumor stammen. Der Ausgangspunkt derselben lässt sich nicht bestimmen.

Diagnose: Geschwulste sudat.

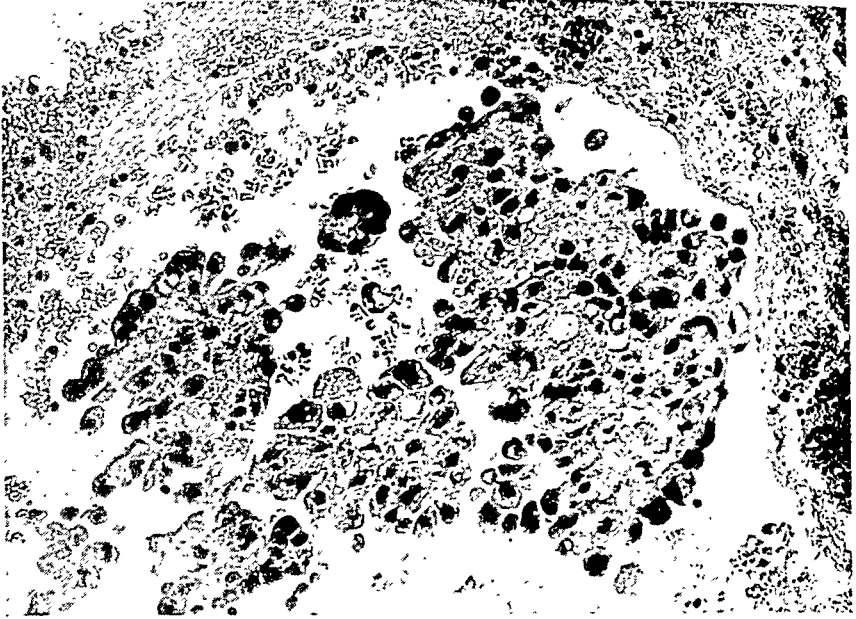


Abb. 2. Fall 1. Pleuraexsudat mit grossen Verbänden von Geschwulstzellen. Metastasen eines Ovarialkarzinoms. Vergr. 230fach.

Bei dieser Pleurapunktion wurde gleichzeitig eine Probeexzision aus der rechten Pleura vorgenommen.

Pathologisch-anatomische Untersuchung (Pathol. Abt. St.-Göran-Krks. Tmb. 942/42): In den eingesandten kleinen Gewebepartikeln diffuse plasmolympheo-leukozytäre Infiltrate. An ein paar Stellen kleine solide Gruppen grosser Zellen mit voluminösen, hyperchromatischen, multiformen Kernen. Die Zellen liegen in epithelialer Verbandsanordnung.

Es handelt sich hier um karzinomatöse Vegetationen von undifferenziertem Typus. Beurteilung der Lage des Primärtumors an Hand der histologischen Bilder nicht möglich (H. Hansson).

Später bekam Pat. auch Aszites. Dieser wurde am 14. XII. 42 entleert (nicht zur Zelluntersuchung geschickt), und bei der folgenden Laparoskopie fand man im rechten unteren Teil des Bauches einen kinderhandgrossen, knolligen Tumor sowie eine Vergrösserung der Milz und Leber.

Der Zustand verschlimmerte sich mehr und mehr. 28. I. 43 Exitus.

Obduktion. Pathol.-anat. Diagnose: Ca. ovarii c. metast. lymphoglandular. periton. Hydrothorax bilateral. Atelectasis pulm. Anaemia universal. (F. Wahlgren).

Fall 2 (Neurol. Klin. Seraf.-Laz. J.-Nr. 513/43). 45jährige Frau. *Klinische Diagnose: Chondrosarkoma vertebr. thoracal. III c. metastat. Pleurit. exsudat. dextr.*

Während der Kindheits- und Jugendjahre im grossen ganzen gesund gewesen. War in späteren Jahren jedoch oft müde und hatte zeitweise Attacken von Husten. Kurzatmigkeit und etwas Fieber. 1938 wurde Pat. wegen Verdachts auf extradurales Chondrom in der Höhe des 3. Brustwirbels operiert. Die pathol.-anat. Untersuchung ergab, dass der Tumor ein Chondrom war, aber deutliche Anzeichen von Malignität waren nicht nachzuweisen.

1942 bekam sie ein Rezidiv, welches nicht radikal operiert werden konnte, es wurde nur ein Teil entfernt. Auch in diesem Teil der Geschwulst liessen sich keine sicheren Zeichen maligner Entartung beobachten.

Pat. war während des ganzen Winters 1942—43 mehr kurzatmig als gewöhnlich und hatte oft Herzklopfen. In der zweiten Aprilwoche 1943 setzten schneidende Schmerzen im rechten Arm ein. Pat. fühlte sich auch schwach in den Fingern. Diese Symptome verschwanden bald, statt dessen begann sie aber an Schmerzen in der rechten Seite des Brustkorbs zu leiden. Sie wurde da ihrer Schmerzen wegen in die Nervenklinik des Serafimer-lazarets aufgenommen.

11. V. 43 Röntgenuntersuchung der Lungen: Basal an der rechten Seite eine massive Verschattung mit lateral steigender Begrenzung. Auf dem in rechter Seitenlage aufgenommenen Bild sieht man eine Formver-



Abb. 3. Fall 2. Pleuraexsudat von einem Fall von malignem Chondrom des 3. Brustwirbels. Das Bild zeigt grosse Knorpelstücke, welche im Schnitt gefunden wurden. Vergr. 270fach.

änderung der Verschattung, was darauf hindeutet, dass dieselbe durch ein teilweise abgekapseltes Exsudat bedingt ist. Das Mediastinum ist nach links verschoben. Im Bereich des oberen Teils der rechten Lunge eine unregelmässige Weichteilverschattung, hauptsächlich rings um die bei den Untersuchungen am 2. XII. 38 und 9. XI. 42 beschriebenen Zerstörungen der Wirbelkörper (Th. III u. Th. IV) sowie Costa III und IV.

12. V. 43 Punktion der rechten Pleurahöhle und Entleerung eines dunkelgelben, trüben Exsudats. Spez. Gew. 1020, Rivalta pos. Esbach 3 %.

Zytologische Untersuchung: Man findet im Präparat zahlreiche grössere und kleinere Gewebstückchen, welche deutliche *Knorpelstruktur* aufweisen und mithin aller Wahrscheinlichkeit nach aus dem früher operierten Brustwirbeltumor stammen. Obwohl die Frage der Malignität histologisch schwer zu entscheiden ist, dürften also Metastasen eines bösartigen Chondroms in der Pleura vorliegen.

Pat. wurde am 25. V. 43 zur weiteren Behandlung in das Kullbergsche Krankenhaus, Katrineholm, verlegt. Laut Mitteilung von dort ist sie zur Zeit noch am Leben.

Fall 3 (Seraf.-Laz. J.-Nr. 1056/42). 54jähriger Mann. *Klinische Diagnose: Tumor pancreatis?*

Früher gesund bis auf Gelenkrheumatismus 1924. Im Frühjahr 1942 bekam Pat. Schmerzen im Epigastrium und begann abzumagern. Wurde in die chir. Klin. zur Beobachtung aufgenommen. Röntgenuntersuchung des Pankreas ergab eine deutliche Vergrösserung der Pankreasloge, weshalb man einen Pankreastumor für vorliegend erachtete. Pat. wurde auf eigenen Wunsch entlassen. Da aber die Schmerzen immer mehr zunahmen wurde er am 5. VIII. 42 wieder in die med. Klin. aufgenommen.

Am 18. IX. wurde Aszites festgestellt. Laparozentese: Entleerung von ca. 1 Liter blassgelbe, fast klare Flüssigkeit. Rivalta neg. Esbach 1 %.

Zytologische Untersuchung: Man sieht im Schnitt eine reichliche Menge von Endothelzellen, vereinzelte Leuko- und Lymphozyten sowie rote Blutkörperchen; ausserdem einzelne grosse Zellen mit verklumptem Kernchromatin und einen grösseren Zellverband mit erheblichem Zell- und Kernpolymorphismus. Derselbe stammt sicherlich aus einem malignen Tumor. Sein Ausgangspunkt lässt sich nicht bestimmen.

Diagnose: Geschwulstzellen in der Aszitesflüssigkeit.

Der Zustand verschlimmerte sich mehr und mehr, Pat. bekam auch ein rechtsseitige Pleuraexsudat. Dieses wurde punktiert, und auch hier wurde deutliches Geschwulstgewebe nachgewiesen.

Pat. kam am 3. XII. 42 ad exitum.

Obduktion. Pathol.-anat. Diagnose: Ca. pancreatis c. metastat. peritonei et pleurae et omenti maj. Bronchopneumoniae confluentes lob. inf. pulm. amb.

Mikroskopische Untersuchung: Schnitte aus dem Pankreas zeigen ein in Kolben oder Strängen und mit Tendenz zur Bildung von Drüenschläuchen wachsendes Karzinom. Zwischen den Krebszapfen stark sklerosiertes, zellarmes Bindegewebe.

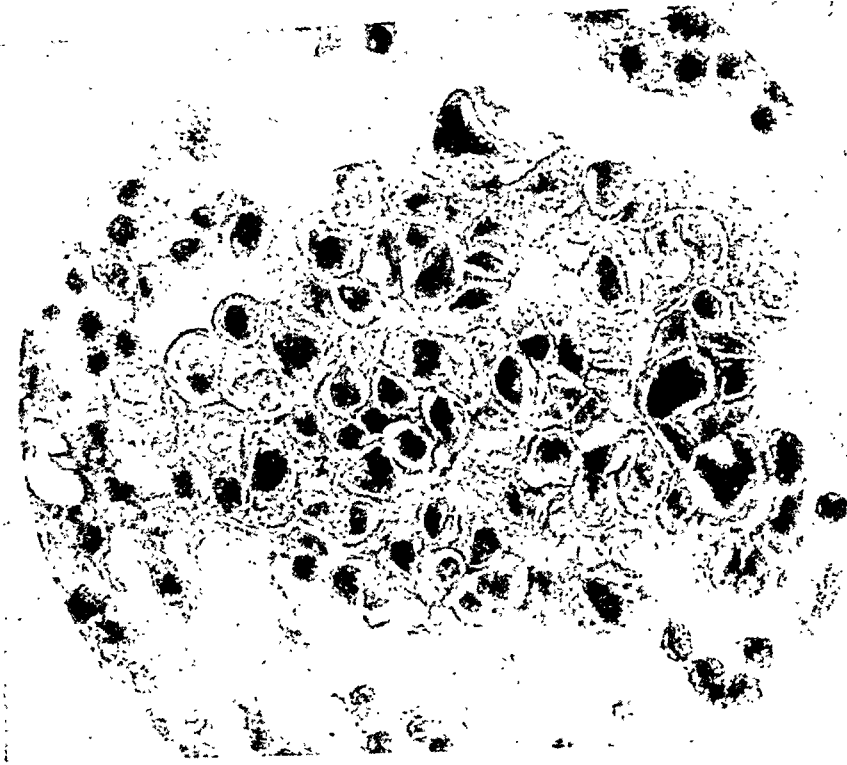


Abb. 4. Fall 3. Aszites von einem Fall von Pankreaskarzinom. Grössere Zellverbände mit erheblichem Zell- und Kernpolymorphismus, sicher aus dem Tumor stammend. Vergr. 550fach.

In Schnitten aus den Lungen bemerkt man teils Bronchopneumonieherde, teils zirkumskripte Krebswucherungen, welche Drüsenschläuche bilden, in denen die Zellen eine ausgesprochene schleimige Degeneration aufweisen und hochgradig atypisch sind (Ä. Wilton).

Fall 4 (Seraf.-Laz. J.-Nr. 1487/42). 49jährige Frau. *Klinische Diagnose: Tumor pulmonis (pleurae) sin.?*

War früher gesund gewesen. Im Juli 1942 begann Pat. an Husten und zunehmender Kurzatmigkeit zu leiden. Da die Beschwerden immer stärker wurden, wurde sie in die med. Klin. des Serafimerlazarets aufgenommen, nachdem sie am 23. X. 42 poliklinisch röntgenphotographiert worden war.

Röntgenbefund: In der linken Thoraxhälfte eine Anzahl von runden Weichteilverschattungen, die anscheinend breitbasig von der Brustkorbwand ausgehen und sich gegen die Lunge hin vorwölben. Die Veränderungen sind vorn-oben am ausgeprägtesten, während ein Gebiet hinten und unten verhältnismässig frei erscheint. Die linke Zwerchfellkuppel ist aufwärts gezogen und mit der Thoraxwand verwachsen. Das Mediastinum ist nach rechts verschoben. Auf der rechten Seite keine Veränderungen. Keine sicheren Skelettveränderungen an den Rippen der linken Seite.

Pleuratumor, wahrscheinlich Dermoid (E. Lysholm).

Da eine abgekapselte Pleuritis sich nicht sicher ausschliessen liess wurde am 28. X. 42 eine Pleurapunktion vorgenommen. Ca. 40 cm³ gelbe, leicht getrübbte, schleimige Flüssigkeit wurden abgesaugt. Das Punktat konnte infolge seiner schleimigen Beschaffenheit nur unter Schwierigkeiten zentrifugiert werden.

Zytologische Untersuchung: Das Punktat enthält sowohl einzelne Zellen als auch kleinere stark hyperchromatische Zellverbände, die einen beträchtlichen Zell- und Kernpolymorphismus erkennen lassen. Diese Zellen und Zellverbände entstammen sicher einem malignen Tumor. Die Art desselben kann nicht näher bezeichnet werden.

Diagnose: Geschwulstexsudat.

Pat.: wurde auf die chir. Klin. verlegt, wo sie operiert wurde. Während der Operation Probeexzision aus dem Pleuratumor, pathol.-anat. Diagnose (Gefrierschnitt): Der Tumor in den angefertigten Schnitten besteht aus

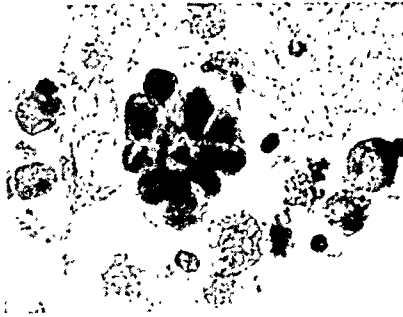


Abb. 5. Fall 4. Pleurapunktat von einem Fall von Endothelioma malignum pleurae. Aus stark hyperchromatischen Geschwulstzellen mit verklumptem Kernchromatin aufgebaute Zellverbände. Vergr. 490fach.

kompakten Zellkolben, in welchen man eine grosse Anzahl Mitosen findet, obwohl die Zellen relativ regelmässig sind. Dermoidzyste kann ausgeschlossen werden. Man sieht dagegen eine Andeutung von mit kubischen Zellen ausgekleideten Hohlräumen. Die morphologischen Bilder entsprechen daher am besten einem Endotheliom mit maligner Entartung.

Mehrere Schnitte wurden nach Einbettung des Operationspräparats hergestellt. Man findet eine für Endotheliom typische Struktur mit grossen, hellen Zellen, entweder als Kolben in einem Netzwerk von kollagenen Bindegewebsfasern oder als Wandbekleidung in Hohlräumen. Die vorgenommenen Untersuchungen bestätigen, dass hier ein Endotheliom vorliegt, und das reichliche Vorkommen von Mitosen macht ersichtlich, dass es sich um malignen Degeneration handelt (Å. Wilton).

Der Zustand wurde immer schlechter, und Pat. kam am 20. II. 43 ad exitum.

Obduktion. Pathol.-anat. Diagnose: Endothelioma malignum pleurae sin. c. metastat. pulm. amb. et hepat.

Mikroskopische Untersuchung: Die Pleurageschwulst zeigt ein eben-solches Bild, wie es gelegentlich der Probeexzision beschrieben ist. Der grosse geschwulstähnliche Herd in der Leber weist jedoch nicht das Bild einer Pleuraendotheliometastase auf, sondern ist ein äusserst stark verfettetes Leberadenom (N. Ringertz).

Fall 5 (Kronprinzess.-Lov.-Krhs. J. Nr. 1473/40). 5 $\frac{4}{12}$ jähriges Mädchen. *Klinische Diagnose:* Hypernephroma ren. dextr.?

Im grossen ganzen früher gesund gewesen. Im Spätsommer 1939 begann das Kind über Blähungen und Schmerzen im Bauch zu klagen, die nach und nach immer stärker wurden. Im Oktober setzten heftige Schmerzen im Bauch ein. 21. X. Aufnahme in das Krankenhaus in Vänersborg, dort Operation. Man fand recht viel blutige Flüssigkeit im Bauch sowie eine vergrösserte Leber, von der man den Verdacht hegte, dass sie Tumormetastasen enthalte. Der Primärtumor konnte nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden, aber die rechte Nebenniere war röntgenologisch etwas verdächtig.

Der Zustand des Kindes verschlimmerte sich mehr und mehr. Es wurde am 28. XI. 40 in das Kronprinzess.-Lovisa-Krankenhaus in Stockholm

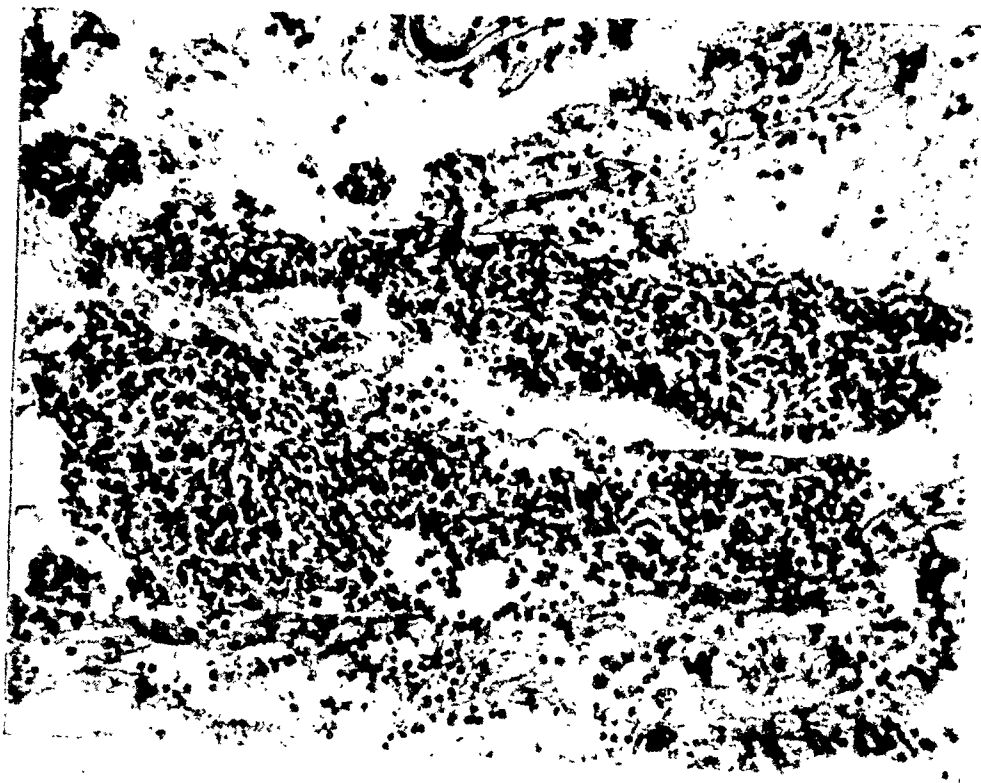


Abb. 6. Fall 5. Pleuraexsudat von einem Fall von Sympathikoblastom mit Pleurametastasen bei einem 5jährigen Mädchen. Die Geschwulst ist aus Zellen mit kleinen, rundlichen, chromatinreichen Kernen aufgebaut. Übersichtsbild. Vergr. 220fach.

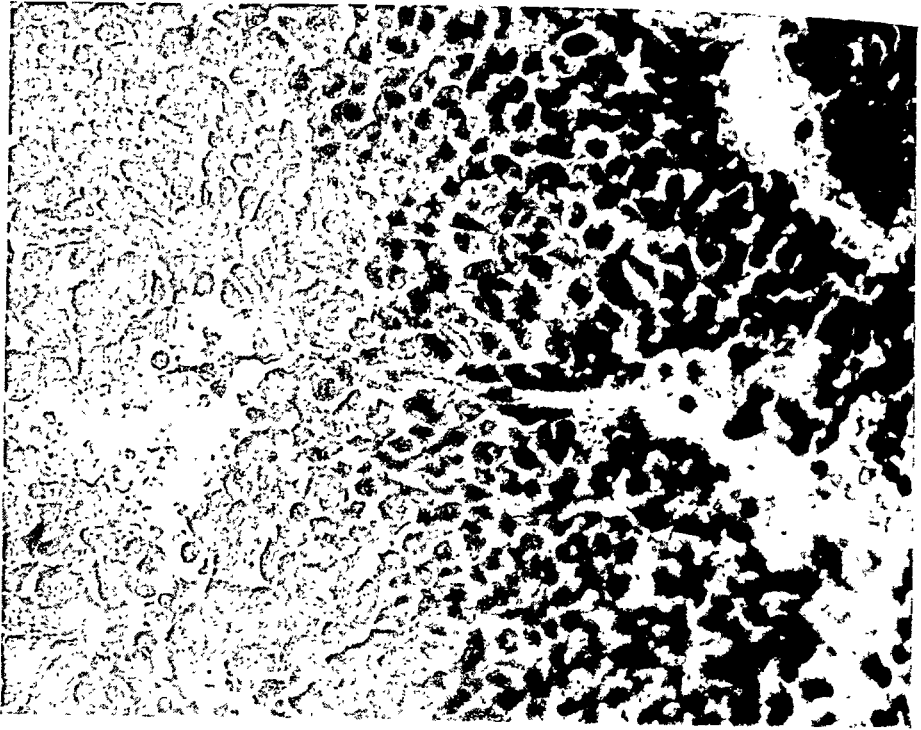


Abb. 7. Fall 5. Derselbe Fall wie in Abb. 6, stärkere Vergrößerung (490fach). Unreife Geschwulstform mit nicht voll ausgesprochener Rosettenanordnung. Hier und da doch Andeutung hiervon.

aufgenommen. Da bestand auch ein rechtsseitiges Pleuraexsudat, welches punktiert wurde.

Zytologische Untersuchung: Die Schnitte zeigen Wucherungen einer Geschwulst, welche von Zellen mit dicht liegenden Kernen aufgebaut wird. Diese sind klein, chromatinreich, rundlich oder langgestreckt und unregelmässig geformt. Hier und da lassen sie eine Andeutung von Anordnung in Rosetten erkennen. Es handelt sich um Metastasen eines Sympathikoblastoms, einer malignen Tumorform, welche von den Nebennieren ausgeht und bei Kindern vorkommt. Die Tumorzellen sind Mutterzellen sympathischer Ganglienzellen (H. Bergstrand).

Das Kind kam am 14. XII. 40 ad exitum. Keine Obduktion.

Fall 6 (Seraf.-Laz. J.-Nr. 862/42). 59jähriger Mann. *Klinische Diagnose: Cirrhosis hepatis.*

Diffuse Bauchbeschwerden seit Dezember 1941. Im letzten Monat hat der Bauchumfang zugenommen. Pat. hat den Appetit verloren und ist erheblich magerer geworden. Bei der Aufnahme am 15. II. 42 deutlicher Aszites.



Abb. 8. Fall 6. Aszites von einem Fall von Magenkarzinom. Zahlreiche grosse, hyperchromatische Geschwulstzellen mit chromatinreichen, oft multiplen Kernen und zahlreichen kleinen und grossen Vakuolen im Zytoplasma. Übersichtsbild. Vergr. 130fach.

17. VI. 42. Laparozentese + Laparoskopie: 4 Liter gelber, etwas trüber Aszites werden entleert. Rivalta pos. Esbach 2 %. An der Leberoberfläche sieht man eine Anzahl weisse Flecke von Hanfkorngrösse und darüber, wahrscheinlich Tumormetastasen, Leberoberfläche sonst o. B.. Dünn-
darm gerötet, hier und da an demselben verdächtig (Ca. ?) aussehende Knötchen.

Die Laparoskopie ergab also einen starken Verdacht auf Karzinom.

Zytologische Untersuchung: Im Präparat findet man zahlreiche einzelne Zellen wie auch zusammenhängende kleinere Zellverbände, welche hyperchromatisch sind und einen ziemlich ausgesprochenen Zell- und Kernpolymorphismus aufweisen. Die Zellen enthalten oft zahlreiche kleine Vakuolen, und in einer Reihe von Kernen sieht man mehrere verschiedene grosse unregelmässige Kernkörperchen.

Diagnose: Geschwulstexsudat.

Der Zustand verschlimmerte sich rasch, und Pat. kam am 23. VI. 42 ad exitum.



Abb. 9. Fall 6. Derselbe Fall wie in Abb. 8, stärkere Vergrößerung (1100fach). Kleines Karzinomknötchen. Rechts unten ein Endothelverband. Man sieht den erheblichen Unterschied der Zellgrösse.

Obduktion. Pathol.-anat. Diagnose: Ca. scirrhus. ventricul. subtotal. c. metastat. multipl. lymphoglandul. regional. et hepat. Carcinom. periton. Pneumoniae catarrhal. lob. inf. pulm. dextr. parv. Cachexia. Thrombos. Vv. femoral, bilat. Petechiae crur. sin.

Mikroskopische Untersuchung: Der Magentumor besteht aus einem kleinzelligen, niedrig differenzierten Karzinom von scirrhösem Typus. Nur an vereinzelten Stellen findet man adenoiden Bau (Å. Lindgren).

Fall 7 (Seraf.-Laz. J.-Nr. 1149/39). 44jährige Frau. *Klinische Diagnose:* Ca. mammae operat. + Pleurit. exsudativ. deatr.

Im November 1936 wegen Ca. mammae sin. operiert, sonst früher im grossen ganzen gesund gewesen. — Im Sommer 1939 bekam Pat. Kreuzschmerzen, die immer heftiger wurden. Schliesslich wurden die Schmerzen krampfartig und strahlten von der Kreuzgegend gegen die Hüften aus.

Pat. wurde in der letzten Zeit auch leicht kurzatmig und hatte Stiche in der Brust sowie Reizhusten.

17. X. 39. Aufnahme in die med. Klin. des Serafimerlazarets, wo eine rechtsseitige Pleuritis konstatiert wurde.

20. X. 39 Thorakozentese: 500 cm³ klare Flüssigkeit. Rivalta pos. Esbach 4 %.

Zytologische Untersuchung: Das Präparat enthält neben Lymphozyten und Endothelzellen einzelne grössere Verbände von polymorphen Epithelzellen, in deutlichen Drüsenschläuchen angeordnet. Diese Zellverbände stammen sicher aus einem Adenokarzinom.

Diagnose: Geschwulstexsudat.

30. X. 39. Nach Hause entlassen. 15. XII. 39 Wiederaufnahme. Rapide Verschlimmerung, Exitus am 18. I. 40.

Obduktion. Pathol.-anat. Diagnose: Status post amputat. mammae sin. + Fibroadenomas. mammae dextr. + Ca. metastatic. pleurae, pulm., hepat. et system. ossium (N. Ringertz).

Fall 8 (Med. Abt. St.-Göran-Krks. J.-Nr. 1297/42). 53jährige Frau. *Klinische Diagnose:* *Vitium organic. cordis. Ascites. Cirrhos. hepat.?*

1906 Polyarthrit. acut. Seitdem Herzbeschwerden leichter Art bis 1935, da recht starke Beschwerden in Form von Kurzatmigkeit, Herzklopfen und Angina pectoris. Im Frühjahr 1942 wieder Verschlimmerung im Anschluss an den Tod des Ehemanns. Anginoide Schmerzen, Pat. war sehr nervös. Wurde ärztlich behandelt und etwas gebessert. Seit Ende Juli wieder Inkomensation mit schwerer Atemnot und grossen

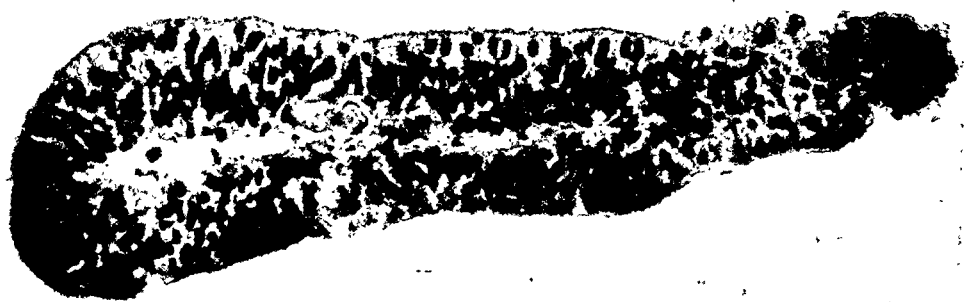


Abb. 10. Fall 7. Pleuraexsudat von einem Fall von Mammakarzinom mit Pleurametastasen. Grosser Adenokarzinomverband. Grössere Stücke von Tumorgewebe liegen vielfach im Schnitt isoliert, was wahrscheinlich auf Schrumpfung bei der Fixierung beruht. Vergr. 220fach.

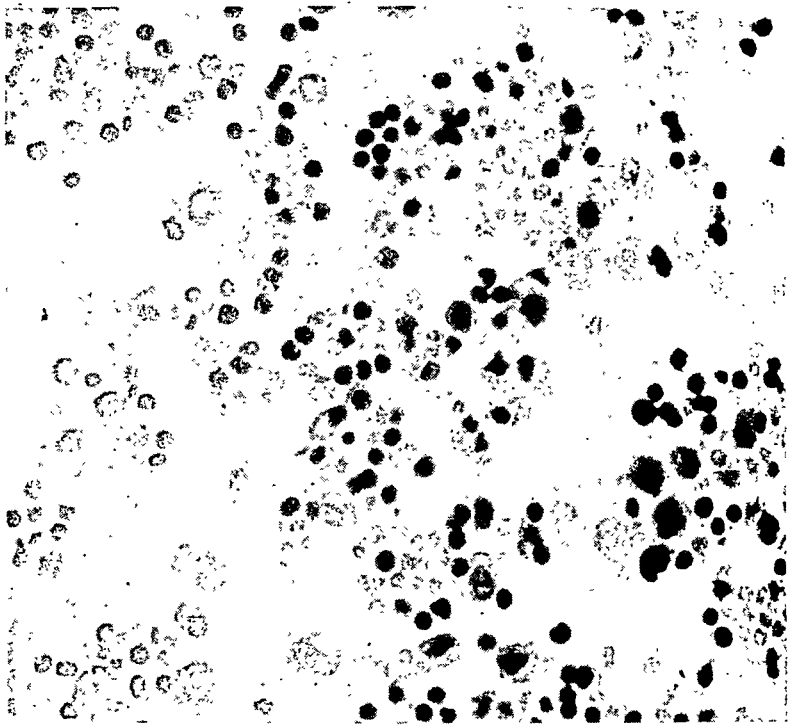


Abb. 11. Fall 8. Transsudat im Bauch bei einem Fall von Cirrhosis hepat. + Vitium organic. cordis. Endothelzellen, Lymphozyten und rote Blutkörperchen. Kein Fibrin zwischen den Zellen. Vergr. 490fach.

Ödemen. In der letzten Woche zunehmender Aszites. Seit Mai subikterisch. Hat stark abgenommen.

20. VIII. 42. Aufnahme in die med. Abt. des St.-Göran-Krankenhauses.

3. IX. 42 Laparozentese: 6,5 Liter werden entleert. Klare, hellgelbe Flüssigkeit. Rivalta schw. pos. Esbach 2 %.

Zytologische Untersuchung: Das zellarme Sediment enthält Endothelzellen, Lymphozyten sowie eine mässige Menge von roten Blutkörperchen. Kein Fibrin zwischen den Zellen. Geschwulstzellen sind nicht zu finden.

Diagnose: Der zytologische Befund spricht dafür, dass es sich um ein *Transsudat* handelt.

Allmählich wurde der Zustand immer schlechter. In den letzten Tagen war Pat. komatös. Exitus am 14. IX. 42.

Obduktion. Pathol.-anat. Diagnose: Cardioarterioskleros. levis. Cirrhosis hepat. Hyperplasia lienis. Ascites.

Mikroskopische Untersuchung: Ausgesprochene Zirrhose vom Laënnec'schen Typus (F. Wahlgren).

Fall 9 (Seraf.-Laz. J.-Nr. 706/42). 17jähriger Jüngling. *Klinische Diagnose: Pleurit. exsudativ. sin.*

Bisher gesund gewesen. Seit 1 Monat Stiche in der linken Brustseite und Reizhusten. Pat. wurde am 9. V. 42 in das Serafimerlazarett aufgenommen, wobei ein linksseitiges Pleuraexsudat entdeckt wurde.

12. V. 42. Punktion der linken Pleurahöhle: Entleerung von 950 cm³ gelbliche, etwas trübe Flüssigkeit. Spez. Gew. 1.017. Rivalta pos. Esbach 3 %.

Zytologische Untersuchung: Das Präparat enthält eine mässige Menge Fibrin, von entzündlichen Zellen, hauptsächlich Lymphozyten, durchsetzt. An einigen Stellen Ansammlung grösserer Haufen von Lymphozyten. Hier und da sieht man einzelne Endothelzellen und polynukleäre Leukozyten. TB.-Färbung negativ.

Diagnose: Chronisch-entzündlicher Prozess mit relativ reichlicher Fibrinbildung. Wahrscheinlich Tuberkulose.

Pat. wurde eine Zeitlang mit Pneumothorax behandelt, aber ziemlich starke fibrinöse Verwachsungen verhinderten eine effektive Therapie. Er wurde am 14. VI. zur weiteren Behandlung in eine Lungenheilstätte verlegt. Nach der Entlassung fiel ein Meerschweinchenversuch positiv für Tuberkulose aus.

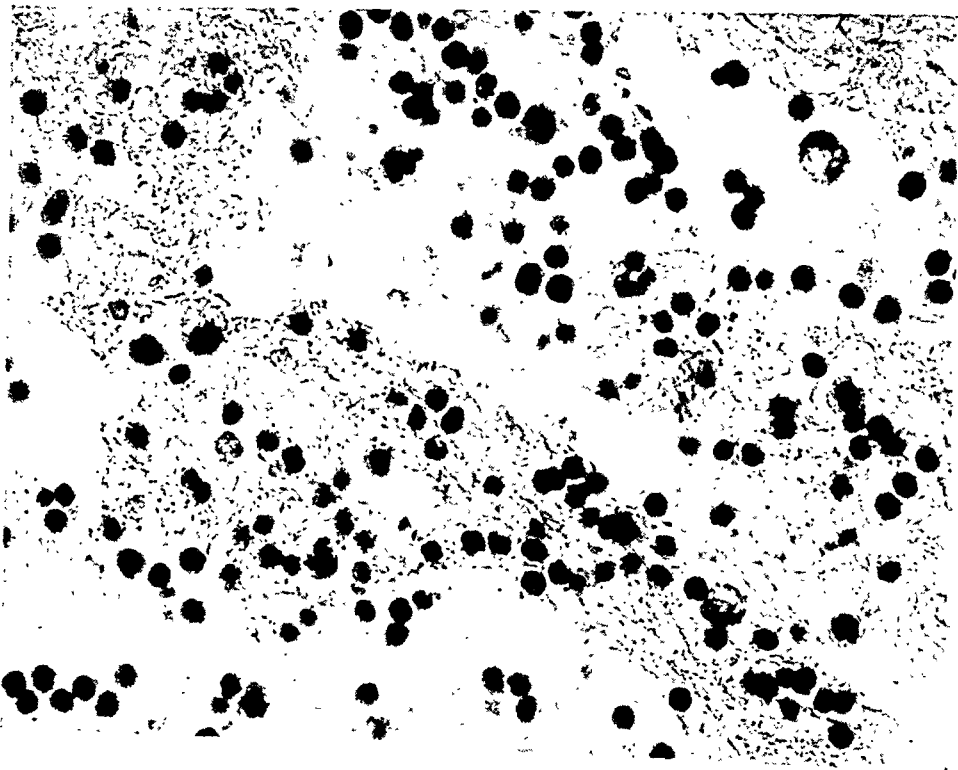


Abb. 12. Fall 9. Ca. einen Monat altes tuberkulöses Pleuraexsudat. Hauptsächlich Fibrin und Lymphozyten. Die faserige Struktur des Fibrins kommt deutlich zum Vorschein. Vergr. 490fach.



Abb. 12. Fall 10. Wenigstens 5 Monate altes, stark bazillenpositives tuberkulöses Pleuraexsudat. Teilweise grobfaseriges Fibrin in reichlicher Menge, von zerfallenden Leukozyten durchsetzt. Vergr. 220fach.

Fall 10. (Tbc.-Abt. St.-Göran-Krhs. J.-Nr. 314/38). 54-jähriger Mann. *Klinische Diagnose: Tbc. pulm. dextr. Pneumothorax arteficial. dextr.*

Pat. leidet viel unter Erkältungen. 1918 Influenza. Während einer Reise von Brasilien nach New York im Jahre 1935 hatte Pat. 8 Tage lang Bluthusten. Er wurde dann eine Zeitlang in New York wegen »eines kleinen Geschwürs an der rechten Lungenspitze« stationär behandelt. Gelegentlich sollen Bazillen im Sputum gefunden worden sein. Irgendwelche Eingriffe wurde nicht vorgenommen. Nach seiner Rückkehr nach Schweden im Frühjahr 1936 begab sich Pat. in ärztliche Behandlung, und es wurde ein Pneumothorax auf der rechten Seite angelegt. Im Juli 1938 wurde ein Exsudat in der Pneumothoraxhöhle entdeckt. Da der Zustand sich immer mehr zu verschlimmern begann, wurde Pat. am 6. VIII. 38 in die Tbc.-Abt. des St.-Göran-Krankenhauses aufgenommen.

8. VIII. 38 Röntgenuntersuchung: Rechtsseitiger Pneumothorax mit bis zum vierten Interkostalraum reichendem Erguss. Lunge am Mediastinum kollabiert. Oberer Teil derselben lateral im Spitzenfeld adhären, wo sich indessen zwischen den Verwachsungen Aufhellungen finden, welche möglicherweise durch Kavernen bedingt sein können. Die linke Lunge weist eine vermehrte Zeichnung, sonst aber nichts Pathologisches auf.

Das Pleuraexsudat wurde mehrere Male entleert.

21. XII. 38 Thorakozentese: 850 cm³ gelbe, trübe Flüssigkeit. Rivalta pos. Esbach 3,5 %.

Zytologische Untersuchung: Im Präparat findet man grosse Mengen Fibrin, von polynukleären Leukozyten durchsetzt, welche sich in grossem Umfang in Zerfall befinden. Einzelne Lymphozyten, aber keine deutlichen Endothelzellen. TB.-Färbung pos. (+++).

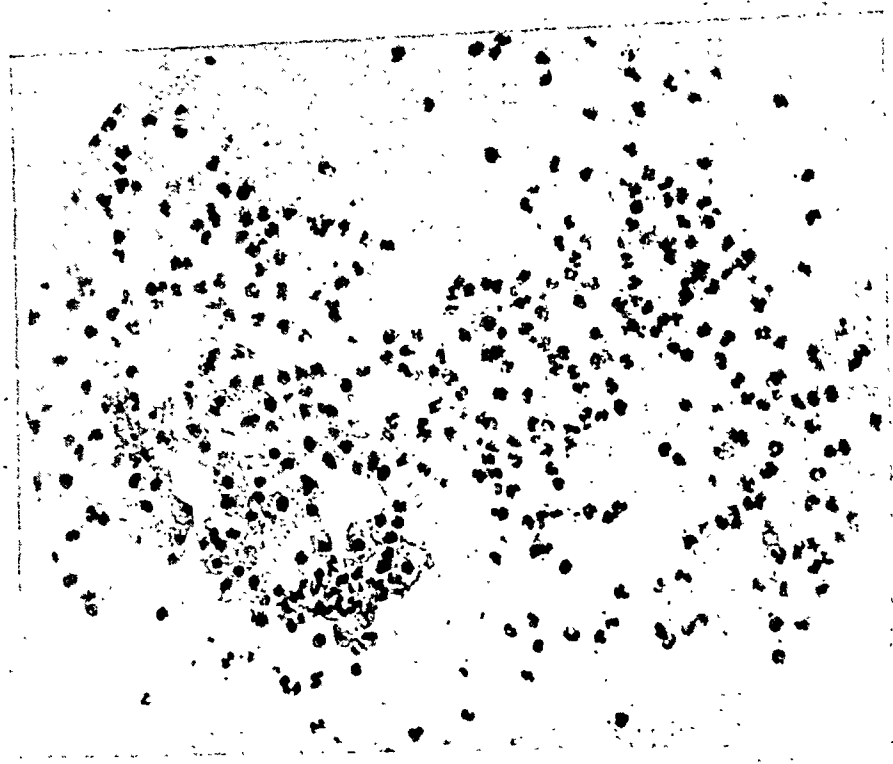


Abb. 14. Fall 11. Konsekutive Pleuritis bei subphrenischem Abszess. Neben Leukozyten sieht man deutlich umrissene, von Fibrin freie Endothelverbände, was gegen Tuberkulose spricht. Vergr. 260fach.

Diagnose: Tbc.-Exsudat.

Fortschreitende Verschlimmerung, Exitus am 11. I. 39.

Obduktion. Pathol.-anat. Diagnose: Tuberculos. chronic. proliferat. pulm. amb. c. cavern. lob. sup. pulm. dextr. — Pyopneumothorax dextr. — Hydrothorax sin. — Atelektas. pulm. amb. — Bronchit. mucopurulent. diffus. — Anaemia universal. — Ulcera tuberculos. intestin. — Marasmus — Anasarka (F. Wahlgren).

Fall 11 (Seraf.-Laz. J.-Nr. 312/42). 35jährige Frau. *Klinische Diagnose: Septicaemia? Hypernephroma ren. sin.?*

Früher im grossen ganzen gesund gewesen. Wurde am 26. II. 42 in die med. Klin. des Serafimerlazarets wegen Fieber mit unbekannter Ursache + Schmerzen im linken oberen Teil des Bauches aufgenommen. Man hegte Verdacht auf einen subphrenischen Abszess, weshalb Pat. zur eventuellen Operation auf die chir. Klin. verlegt wurde. Vorher hatte sie ein linksseitiges Pleuraexsudat bekommen, welches am 2. III. 42 punktiert wurde.

Zytologische Untersuchung: Im Präparat sieht man reichliche Mengen von Leukozyten, hier und da in abszessähnlichen Herden angehäuft.

Vereinzelte Endothelzellen und endotheliale Verbände mit stellenweise vakuolisierten Zellen und unregelmässigen Kernen. Hier und da eine mässige Menge Fibrin, aber die Endothelverbände liegen scharf umrissen, frei von Fibrin, was gegen Tuberkulose spricht. Gramsche Färbung neg., TB.-Färbung neg.

Diagnose: Der zytologische Befund liefert keine Anhaltspunkte für die Diagnose. Tuberkulose dürfte jedoch ausgeschlossen werden können. In Kulturen vom Punktat kein Wachstum.

Da sich ein subphrenischer Abszess nicht ausschliessen liess, wurde Pat. operiert, und diese Vermutungsdiagnose erwies sich als richtig. Einige Wochen nach der Operation kam Pat. an allgemeiner Sepsis ad exitum. Die Sektion ergab, dass der Uterus wahrscheinlich der Ausgangspunkt des subphrenischen Abszesses gewesen war (Anzeichen eines kriminellen Aborts).

Der bakteriologisch negative Befund bei Anlegung von Kulturen aus dem Pleuraexsudat scheint in diesem Fall dafür zu sprechen, dass es sich hier um eine toxisch bedingte, sog. konsekutive Pleuritis gehandelt hat, wie sie bei subphrenischen Abszessen häufig ist.

Bei der Obduktion stellte sich ausserdem heraus, dass das Zwerchfell perforiert worden war, und dass das zuvor untersuchte klare, hellgelbe Pleuraexsudat in ein Empyem übergegangen war.

Obduktion. Pathol.-anat. Diagnose: Endometrit. c. abscess. uter. c. septicaem. c. metast, lienis c. peritonit. circumscrip. purulent. et perfor. diaphragm. c. empyem. pleurae sin. (Å. Wilton).

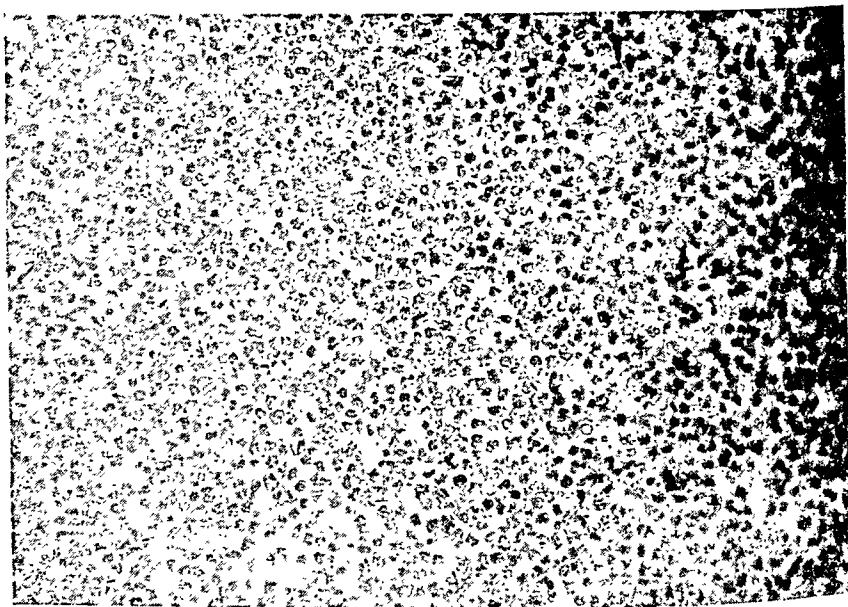


Abb. 15. Fall 12. Postpneumonisches Empyem. Dicht liegende polynukleäre Leukozyten, vereinzelte zerfallende Endothelzellen. Bei tuberkulösen Empyemen pflegen die Zellen mehr zerstreut in einer Grundsubstanz von Fibrin zu liegen. Vergr. 260fach.

Fall 12. (Seraf.-Laz. J.-Nr. 1163/42). 55jähriger Mann. *Klinische Diagnose: Bronchopneumoniae pulm. dextr. c. empyem. pleurae dextr. Diabetes mellit.*

Früher gesund gewesen. Hat seit seiner Jugend viel Alkohol getrunken. Erkrankte etwa am 20. VIII. 42 unter Schmerzen in der rechten Brustseite, Husten und Fieber. 27. VIII. 42 Aufnahme in die med. Klin. des Serafimerlazarets, wobei die Röntgenuntersuchung rechtsseitige basale Bronchopneumonieherde sowie einen rechtsseitigen abgekapselten Pleurerguss ergab.

31. VIII. 42 Pleurapunktion: Absaugung von 200 cm³ gelbgraue, stark getrühte, eiterähnliche Flüssigkeit. In den Ausstrichpräparaten zahlreiche grampositive pneumokokkenähnliche Diplokokken. Obgleich die Diagnose somit klar war, wurde das Punktat zur zytologischen Untersuchung eingesandt.

Zytologische Untersuchung: Das Präparat enthält so gut wie ausschliesslich polynukleäre Leukozyten. Vereinzelt zerfallende Endothelzellen. Ausserdem sieht man in nach Gram gefärbten Schnitten zahlreiche grampositive Diplokokken, mit grosser Wahrscheinlichkeit Pneumokokken. Nur sehr wenig Fibrin zwischen den Zellen. — TB.-Färbung neg.

Diagnose: Empyema pleurae. Keine Anhaltspunkte für Tuberkulose.

Die bakteriologische Untersuchung ergab Wachstum von Pneumokokken.

Pat. wurde auf die chir. Klin. verlegt, wo er operiert wurde. Er genas und wurde am 25. XI. 42 entlassen.

Wenn auch kaum Zweifel daran bestehen kann, dass die zytologische Untersuchung bei der Beurteilung von Ergüssen in den serösen Körperhöhlen eine bedeutende Rolle spielt, sind selbstverständlich auch anderer Befunde zu berücksichtigen. Die Proben sollen meiner Ansicht nach auf dreierlei Weise untersucht werden:

1. Physikalisch-chemisch,
2. bakteriologisch,
3. zytologisch.

Die physikalisch-chemische Untersuchung, welche wir im Serafimerlazarett ausführen, wird aus dem folgenden Untersuchungsschema ersichtlich.

PUNKTAT:	{	Farbe	
Makroskop. Aussehen:	{	klar trübe hämorrhagisch	
Spez. Gew.			
Eiweiss:	{	Rivalta	
	{	Esbach	
	{	Anzahl pro cmm: ..	{
			{ rote Blk.
			{ weisse Blk.
Zellen	{		{ polynukl. %
			{ mononukl. %
	{	Ausstrich	{ übr. Zellen %
			{ Zellverbände %
			{

Es würde zu weit führen, die verschiedenen Einzelheiten der physikalisch-chemischen Untersuchung des näheren zu besprechen. Ich will hier nur ausdrücklich betonen, dass dieselbe stattfinden soll und dass man sie nicht unterschätzen darf, wenn auch seit langem bekannt ist, dass die Resultate mit grösser Vorsicht zu beurteilen sind.

Obwohl viele Fälle von unspezifischen Infektionen der Pleura und des Peritoneums durch Mikroskopierung von nach Gramgefärbten Sedimentausstrichen entdeckt werden, sind auch bakteriologische Kulturen anzulegen. Aerobe und anaerobe Blutagarplatte, Aszitesagarplatte und Traubenzuckerbouillon pflegen für diesen Zweck zu genügen.

Da auch die Resultate der Züchtung unspezifischer Bakterien, welche ich an einem grossen Material erhalten habe, ausserhalb des Rahmens dieser Arbeit liegen, werden dieselben hier übergangen. Ich will dagegen mit einigen Worten auf eine verwandte Frage, nämlich die Tuberkulosediagnostik, eingehen, da zwischen dieser und der von mir vorgeschlagenen zytologischen Untersuchungsmethode eine gewisse Beziehung besteht.

Schnitte durch das Sediment können nämlich, nach Ziehl-Neelsen oder Hallberg gefärbt, auf das Vorkommen säurefester Stäbchen untersucht werden. Beim Vergleich mit gewöhnlichen Sedimentausstrichen hat sich herausgestellt, dass sich *Tuberkelbazillen* in den Schnitten in grösserer Anzahl nachweisen lassen als in den gewöhnlichen Präparaten. Das Verfahren bei diesem Vergleich und die dabei erhaltenen Zahlen werden in einer späteren Arbeit mitgeteilt werden.

Zu einer befriedigenden Beurteilung zytologischer Befunde gehört aber neben den vorstehend besprochenen Untersuchungen noch eine genaue Kenntnis der klinischen Daten und die Fähigkeit, diese einigermaßen zu bewerten. Dies gilt namentlich für die grosse Gruppe der Ergüsse bei chronischen Herz- und Nierenleiden. Freilich besitzen diese Transsudate ein ziemlich geringes zytologisches Interesse, da der Sachverhalt meistens schon klinisch klar ist, aber sie werden doch ab und zu zur zytologischen Kontrolle eingeschickt. Da der Kliniker bei diesen Fällen im allgemeinen nur die Bestätigung einer Diagnose wünscht, die sowieso schon äusserst wahrscheinlich ist, soll man sich meines Erachtens bei der Begutachtung dieser Fälle positiv äussern. Diese Transsudate zeigen nämlich bei den reinen Fällen ein charakteristisches zytologisches Bild, und ist man mit diesem vertraut und über die klinischen Befunde unterrichtet, so kann man sehr wohl die Verantwortung für eine positive Diagnose übernehmen, beispielsweise: »Der Zellgehalt ist charakteristisch für ein Transsudat«, oder: »Der zytologische Befund steht im Einklang mit dem, was man bei Transsudaten zu finden pflegt«.

Ich möchte hier auf eine speziellere histologische Differentialdiagnose der verschiedenen Typen von Ergüssen nicht im einzelnen eingehen. Eine solche nähere Beschreibung erfordert viel Platz und wird in einer folgenden Arbeit erscheinen. Statt dessen will ich ein paar Worte darüber sagen, wie der Vergleich zwischen den älteren zytologischen Methoden und dem neuen Verfahren ausgefallen ist.

Im zytologischen Schrifttum kommt es oft vor, dass ein Autor mit recht grosser Bestimmtheit behauptet, diese oder jene Methode liefere bessere diagnostische Resultate als andere. Meiner Ansicht nach ist es überaus schwierig, sich hierüber zu äussern. Die zytologische Diagnostik ist ja zum grossen Teil eine subjektive Diagnostik, bei der Erfahrung und Übung eine sehr grosse Rolle spielen. Wahrscheinlich kann ein Forscher nach längerer Übung mit einer »schlechten Methode« bessere Resultate erzielen als nach Arbeiten mit einer »besseren Methode« während kurzer Zeit. Eine Bewertung der verschiedenen Methoden muss daher notwendigerweise von einer Anzahl irrationaler und subjektiver Faktoren abhängig sein, die sich niemals ganz eliminieren lassen, und strikte wissenschaftliche Beweise in dem einen oder anderen Sinne zu erbringen,

das dürfte ungemein schwer, wenn nicht überhaupt unmöglich sein.

Es gibt indessen einige *objektive* Faktoren, und ich will hier ein paar derartige anführen sowie dieselben durch Vergleich mit den Methoden von Quensel und Josefson zu beleuchten versuchen.

Quensels Methode:

1. Die oben beschriebene neue Methode führt zu einer *Anreicherung der zelligen Bestandteile* in den Gesichtsfeldern. Im Quensel-Präparat fliessen die Zellen sehr oft auseinander und liegen in erheblich grösseren Abständen voneinander.

2. Dadurch, dass sich die gewöhnlichen histopathologischen Färbeverfahren bei den Schnitten anwenden lassen, ist die Möglichkeit einer bedeutend *besseren Differenzierung der Strukturen und eines Vergleichs mit bereits bekannten histopathologischen Bildern* gegeben. So kommen z. B. Drüzenschläuche bei vielen Fällen von Adenokarzinom deutlich zum Vorschein, was im Quensel-Präparat nicht der Fall ist.

3. In den Schnitten lässt sich *Fibrin* zwischen den Zellen nachweisen. Dies ist bei der Diagnostik tuberkulöser Exsudate ein sehr wichtiger Punkt. Im Verhältnis zur Anzahl entzündlicher Zellen ist nämlich die Fibrinmenge bei Tuberkulose beträchtlich grösser als bei Infektionen anderer Genese (vielleicht mit Ausnahme der Lues). Bei unspezifischen Infektionen erhält man in Verf.s Präparaten manchmal ein *abszessähnliches Bild* mit dicht liegenden Leukozyten, mitunter sieht man eine mehr oder minder reichliche Beimischung von Endothelzellen oder endothelialen Verbänden, welche aber *nicht wie bei Tuberkulose in Fibrin eingebettet liegen*. Bei dieser letzteren Krankheit kommen scharf umrissene, fibrinfreie Endothelzellen sehr selten vor, ausser in akuten Stadien, ehe die Fibrinbildung auf der Serosa in Gang gekommen ist. Die Beurteilung der Fibrinmenge in den Schnitten gestattet daher in vielen Fällen eine Differentialdiagnose gegenüber anderen Ergüssen mit Fibrinbildung. Ausserdem können eine grosse Anzahl Geschwulstexsudate und alle reinen Transsudate abgegrenzt werden, da bei diesen überhaupt keine Fibrinbildung vorkommt. In den Quensel-Präparaten entstehen ab und zu Niederschläge, deren Art sich nicht sicher feststellen lässt, aber Fibrin kann man in diesen Präparaten nicht nachweisen.

4. Durch Ziehl-Neelsen- oder Hallberg-Färbung der Schnitte

können bei bazillenpositiven Fällen säurefeste Stäbchen nachgewiesen werden. Hierbei hat sich herausgestellt, dass die neue Methode zu einer *Anreicherung von Tuberkelbazillen* im Vergleich zu spezialgefärbten Sedimentausstrichen führt. Sichere Zahlen für die diesbezügliche Verbesserung können noch nicht mitgeteilt werden. Obwohl diese Einzelheit wie die unter 3 angegebene mit der zytologischen Untersuchung direkt nichts zu tun hat, mögen diese Punkte hier als Vorzüge gegenüber der Quenselschen Methode angeführt werden. In Quensel-Präparaten lassen sich säurefeste Stäbchen überhaupt nicht nachweisen.

5. Bei einem Teil der Fälle mit histologischem Sondergepräge kann mit allergrösster Wahrscheinlichkeit die Diagnose mittels der Quenselschen Methode nicht gestellt werden, wie gross die Erfahrung des Untersuchers auch sein mag. Dies gilt beispielsweise für die oben wiedergegebenen Fälle von malignem Chondrom, Sympathikoblastom und Endotheliom (für den letztgenannten wegen einer in diesem Falle eigentümlichen Bildung von Schleim, der sich als undurchdringlich für Quensels Farblösung erwies). Soweit ich finden konnte sind derartige Fälle bisher in der zytologischen Literatur nicht beschrieben worden.

6. Von grossem Wert ist der Umstand, dass sich die histologischen Präparate unverändert halten, so dass man ältere Fälle zum Vergleich heranziehen kann. Dies ist bei Quensel-Präparaten, welche ziemlich rasch eintrocknen, nicht möglich.

7. Eine Messung von Zellen, Kernen und Kernkörperchen, wie ihr von Quensel grosse Bedeutung beigelegt wird, erübrigt sich im allgemeinen bei Verwendung der neuen Methode. Derartige Messungen können indessen bei einem Teil der Fälle von Belang sein. Ein Nachteil der Quensel-Präparate ist, dass dieselben, wie gesagt, ziemlich rasch eintrocknen, wobei die Zellen schrumpfen. Die Zellmessung muss daher unverzüglich nach der Herstellung des Präparats vorgenommen werden. In histologischen Schnitten hingegen sind die Zellen zwar bei der Fixierung geschrumpft, so dass die Werte durchweg kleiner werden als in frischen Quensel-Präparaten, da aber dieser Faktor in allen Fällen gleich ist, sind die Zahlen beim Vergleich untereinander mindestens ebenso zuverlässig wie beim Quensel-Präparat. Hierzu kommt, dass diese Zahlen mit den Ergebnissen der zahlreichen Messungen der Zellgrösse verglichen werden können, welche viele Forscher in histologischen

Schnittpräparaten bei einer Reihe von verschiedenen Tumorformen ausgeführt haben.

Ein wesentlicher Vorteil der Quenselschen Methode ist die Schnelligkeit, mit welcher man arbeiten kann. Für die von mir vorgeschlagene Methode ist dieselbe Zeit wie für gewöhnliche pathologisch-anatomische Diagnosen erforderlich.

Josefsons Methode:

Einige Nachteile haben meines Erachtens die Methoden von Quensel und Josefson gemeinsam. Der hier folgende Vergleich wird aus diesem Grunde teilweise zu einer Wiederholung des oben über das Quenselsche Verfahren Gesagten.

1. Durch die von Josefson empfohlene Fällung des Exsudats mit Alkohol entsteht ein voluminöser Bodensatz ausgefallten Eiweisses. Infolgedessen liegen Zellen in grösseren Abständen, und die Aussichten, ausschlaggebende zytologische

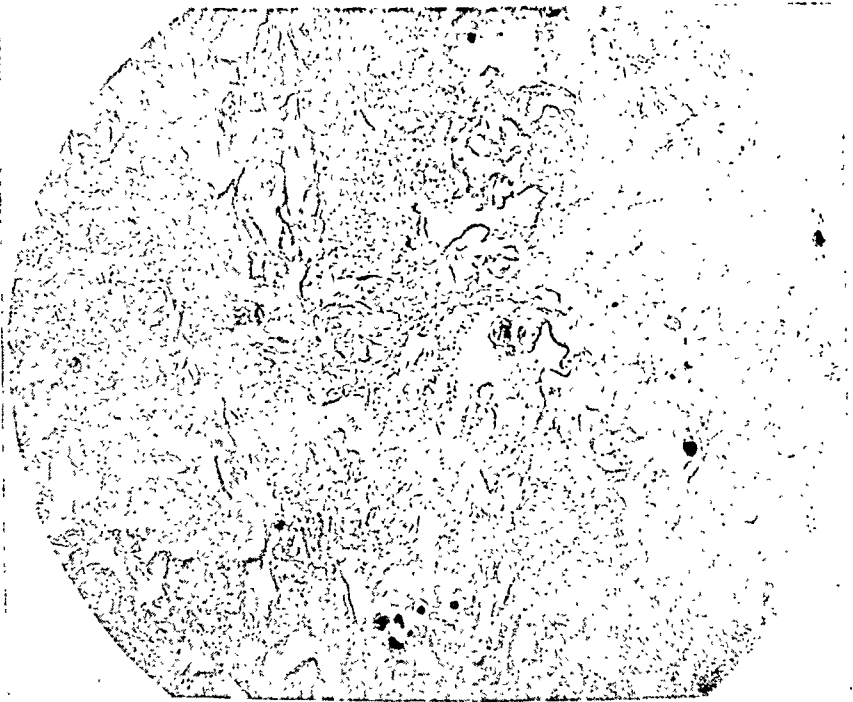


Abb. 16. Geschwulstexsudat, nach Josefsons Methode behandelt. Infolge der Ausfällung von Eiweiss liegen die Zellen in grösseren Abständen voneinander. Die Abbildung zeigt eins der zell dichtesten Gesichtsfelder. In vielen Gesichtsfeldern sieht man keine Zellen. Vergr. 185fach.

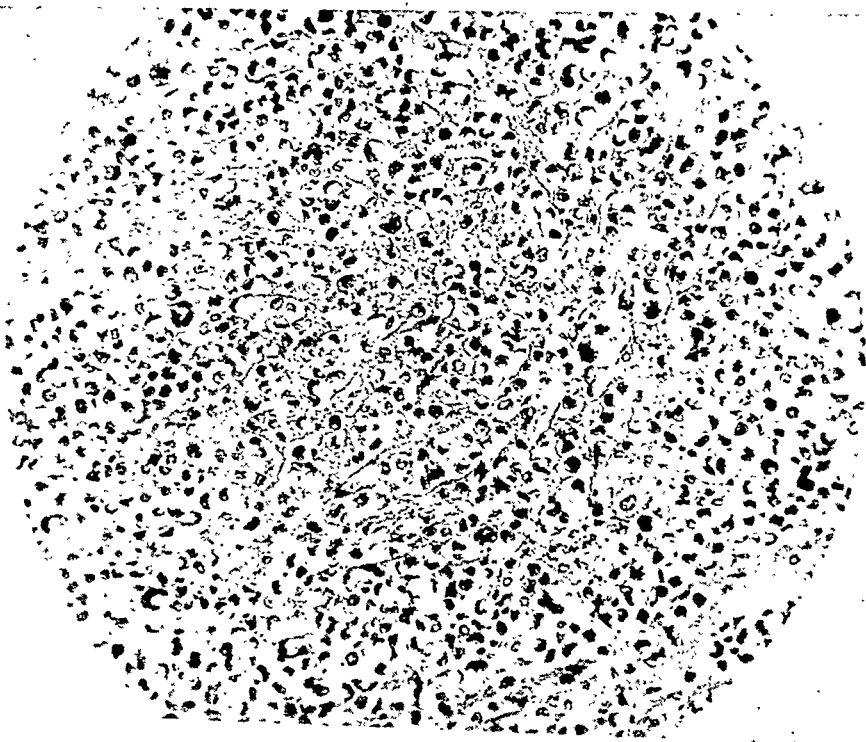


Abb. 17. Dieselbe Probe wie in Abb. 16, nach Verf.s Methode behandelt. Man sieht im Gesichtsfeld eine grosse Anzahl von vakuolisierten Geschwulstzellen. Fast alle Gesichtsfelder haben dasselbe Aussehen. Vergr. 185fach.

Bilder zu finden, sind begrenzt. Direkte Messungen der Zelldichte pro Gesichtsfeld haben ergeben, dass die Zellen in nach meiner Methode hergestellten Präparaten um ein Vielfaches dichter liegen als in solchen, welche nach Vorschrift von Josefson angefertigt worden waren (s: Abb. 16 und 17). Die Ausbreitung der morphologischen Bestandteile des Exsudats im Josefson-Präparat macht sich besonders dann fühlbar, wenn es sich darum handelt, säurefeste Stäbchen bei Fällen mit Verdacht auf Tuberkulose nachzuweisen. Das neue Verfahren ist eine *Anreicherungs-methode für sowohl Geschwulstzellen wie Tuberkelbazillen*, und der wesentliche Wert desselben liegt darin, dass in vielen Fällen eine Differentialdiagnose zwischen den beiden wichtigen Gruppen Geschwulstexsudate und tuberkulöse Exsudate möglich ist. In Josefson-Präparaten erhält man keine nennenswerte Anreicherung von Geschwulstzellen, und säurefeste Stäbchen in diesen Präparaten zu finden ist äusserst schwierig. Mir ist es nie gelungen, obwohl es theoretisch hin und wieder einmal glücken müsste.

2. Unter der Voraussetzung, dass gleichgrosse Flüssigkeitsmengen in den einzelnen Fällen zentrifugiert werden, was zu erstreben ist, erhält man einen guten Begriff von der Zelldichte in den Proben, wenn man Verf.s Methode anwendet. Die Schnittgrösse vermittelt nämlich einen guten Eindruck von der Masse des Bodensatzes, welche ja von der Zelldichte abhängt. Wie oben erwähnt kann freilich die Zelldichte auf andere Weise bestimmt werden; es ist aber ein Vorteil, dass der Untersucher beim Mikroskopieren die ganze Zeit sieht, dass er einen kleinen oder grossen Bodensatz vor sich hat. Zellarme Transsudate lassen sich nur in Ausnahmefällen von zellreichen Exsudaten unterscheiden, wenn man sich der Josefson'schen Methodik bedient. Der wechselnde Eiweissgehalt hat nämlich eine verschiedene Grösse des Eiweissniederschlags im Bodensatz zur Folge, was das Urteil über die Zelldichte verschiebt. Aus demselben Grunde lässt sich auch das Verhältnis, in dem Endothelzellen und entzündliche Zellen vorkommen, im Josefson-Präparat nicht gut beurteilen.

3. Bei tuberkulösen Exsudaten kann man in vielen Fällen in nach meiner Methode hergestellten Präparaten eine reichliche Menge Fibrin zwischen den Zellen nachweisen. Wie schon oben erwähnt wurde kommt in einer grossen Anzahl von Geschwulstexsudaten und in allen reinen Transsudaten keine Fibrinbildung vor, und somit ist dies ein wichtiges differentialdiagnostisches Zeichen. Die Fibrinmenge lässt sich im Josefson-Präparat nicht beurteilen.

Die neue Untersuchungsmethode kann auch bei der zytologischen Untersuchung von Sputum Verwendung finden. Infolge der schleimigen Beschaffenheit des Sputums ist indessen eine etwas abgeänderte, spezielle Technik erforderlich. Hierauf komme ich in einer folgenden Arbeit zurück.

Zusammenfassung.

In einer früheren Mitteilung hat Verf. eine neue Technik für die zytologische Untersuchung von Exsudaten und Sekreten vorgeschlagen (Klin. Wschr. 1936, 26, S. 926). Diese neue Methode wird jetzt ausführlicher beschrieben und einige Fälle werden mitgeteilt, um Beispiele für die histologischen Bilder von verschiede-

nen Formen von Ergüssen zu geben. Die Methode wird mit älteren zytologischen Untersuchungsmethoden verglichen und einige Vorteile gegenüber diesen werden näher besprochen.

Schrifttum.

Barjon u. Cade: Lyon méd. 1901, S. 175—185. — Ehrlich: Charité-Analen 1882, Bd. VII, S. 199. — Josefson: Hygiea, Stockholm, 1901, 63, 435. — Josefson: Z. klin. Med. 1916, 82, 331. — Königer: Die zytologische Untersuchungsmethode. Jena 1908. — Quensel: Zytologische Untersuchungen von Ergüssen usw. Uppsala 1928. — Quensel: Nord. Med. Arkiv. Bd. 50, 1918. — Ravaut: Le diagnostic de la nature des épanchements sérofibrineux de la plèvre. Thèse de Paris, 1901. — Sabrazès u. Muratet: Compt. rend. de la Soc. de Biol. de Paris, 1900, S. 1039—1077. — Widal u. Ravaut: Compt. rend. de la Soc. de Biol. de Paris, 1900, 30. Juni, S. 648—655. — Wihman: Klin. Wochenschr. 1936, 26, S. 926.

Aus dem städtischen Krankenhaus Kivelä, Helsinki (Vorstand: Doz. Dr. P. Soisalo) und der Pathologisch-anatomischen Abteilung desselben (Vorstand: Prof. Dr. A. Saxén).

Zur atypischen Amyloidose mit besonderer Berücksichtigung des Herzens.

Von

P. SOISALO und V. RITAMA.

(Bei der Redaktion am 30. September 1943 eingegangen).

Bei der typischen Amyloidose, bei der sich die Amyloidschichten vorzugsweise perikapillär in die parenchymatösen Organe, Leber, Milz, Nieren, Nebennieren usw., abgelagert haben, findet man Amyloid verhältnismässig oft auch in den mesenchymalen Organen, vor allem im Herzmuskel, in dem es bei mikroskopischer Untersuchung in etwa $\frac{1}{3}$ der Fälle vorkommt (Heschl, Huebschmann). In diesen Fällen ist es jedoch nur von geringer Bedeutung. Dagegen sind im Schrifttum auch zahlreiche Beschreibungen von atypischer Lokalisation des Amyloids anzutreffen: es findet sich nur spärlich oder gar nicht in den parenchymatösen Organen, dagegen aber reichlich im quergestreiften und glatten Muskelgewebe (in der Körpermuskulatur, besonders der Zunge, im Darm und namentlich im Herzen). Ausserdem begegnet man auch selteneren Lokalisationen.

Diese vom Bild der gewöhnlichen Amyloidose abweichenden Fälle sind mit verschiedenen Namen belegt worden: *atypische Amyloidose*, *Paramyloidose* usw. Von den Fällen, in denen die Krankheit in ein bestimmtes Organ oder eine bestimmte Organgruppe lokalisiert ist, hat man auch die Bezeichnung *lokale Amyloidose* gebraucht. Da in diesen Fällen eine Krankheit, die man als die Ursache der Amyloidose betrachten könnte, meistens fehlt, wird auch der Name *idiopathische Amyloidose* angewandt.

Von derartigen atypischen Amyloidosefällen sind in der Literatur mehrere Dutzend zu finden. Nach Lubarsch unterscheiden sie sich von der gewöhnlichen Amyloidose in folgenden Punkten:

1. Die Organe, in denen Amyloid in gewöhnlicher Form am reichlichsten vorkommt, sind entweder völlig oder wenigstens fast amyloidfrei.
2. Die bei der gewöhnlichen Amyloidose im allgemeinen frei bleibenden, mesenchymales Gewebe enthaltenden Organe stehen im Vordergrund.
3. Bei den atypischen Formen hat das Amyloid eine Neigung zu Knötchen- und Knotenbildungen.
4. Die Farbreaktionen des Amyloids weichen in ihnen vom Gewöhnlichen ab.
5. Es fehlt in ihnen meist eine ätiologische Krankheit.

Das Organ, das bei der Paramyloidose ein besonderes Interesse darbietet, ist das Herz. Fälle, in denen dieses Organ, sei es allein oder zusammen mit anderen mesenchymales Gewebe enthaltenden Organen, im Vordergrund steht, sind veröffentlicht worden von Wild (1886), Huebschmann (1907), Benecke und Bönning (1918), Hecht (1910), Kann (1922), Benecke (1922), Silwer und Lindblom (1926), O. Lubarsch (1929), Brocher (1931), Pick (1932), Strauss (1933), Haenisch (1938), Kalbfleisch (1940) und einigen anderen. — Strauss, der 1933 alle bis dahin im Schrifttum veröffentlichten Fälle von Paramyloidose, zusammen 28, gesammelt hat, erwähnt, dass in 23 dieser Fälle Amyloid im Herzen vorgekommen sei.

Fast in allen erwähnten Fällen war das Amyloid an erster Stelle in den Blutgefässen des Herzmuskels, besonders in den kleinen und mittelgrossen Arterien, in dem Fall von Benecke und Bönning ausschliesslich in den Venen zu finden. Allgemein hat man angenommen, dass der Prozess in der Media der Gefässe beginne. Die Veränderungen waren in den verschiedenen Gefässen gewöhnlich ungleich weit fortgeschritten. In weit entwickelten Fällen hatte sich die Media in ein förmliches Amyloidrohr umgewandelt, in dem alle elastischen und Muskelelemente verschwunden waren. In einigen Fällen waren die Amyloidmassen sogar bis in das Gebiet der Intima gewandert und bildeten hier das Gefässlumen verengernde Höcker, ja, obturierten dieses ganz und gar. Die Membrana elastica interna war alsdann entweder völlig verschwunden oder es waren nur noch Fragmente von ihr vorhanden. Besonders

in den fibrösen Arterien war Amyloid auch in der Adventitia, oft in der Umgebung der Vasa vasorum festzustellen.

Im Herzen ist Amyloid ausser in der Wand der Blutgefässe auch im interstitiellen Bindegewebe sowie im Bindegewebe des Péri- und Endokards angetroffen worden.

Die Blutgefässveränderungen, die zu Koronarinsuffizienz geführt haben, sowie auch die Ablagerung des Amyloids zwischen die Muskelfasern haben Atrophie und degenerative Veränderungen in den Muskelzellen des Herzens, Bindegewebsvermehrung und z. B. in den Fällen von Brocher und Haenisch anämische Myokardnekrosen im Gefolge gehabt. In dem Fall von Kann bestanden starke degenerative Veränderungen im Hisschen Bündel infolge einer Kompression der Amyloidmassen.

In anderen quergestreiften Muskeln trat in den von Strauss gesammelten Fällen 19 mal Amyloid auf. Am intensivsten waren die Veränderungen meistens in den Muskeln der Zunge und des Halses. Auch hier zeigte sich das Amyloid an erster Stelle in den Wänden der Blutgefässe, aber auch im intermuskulären Bindegewebe. In der glatten Muskulatur — abgesehen von der Media der Blutgefässe — kam Amyloid in 11 Fällen, am häufigsten im Darme, vor. Eine ausschliesslich auf die Magenwand beschränkte Amyloidose hat Beckert (1917) beschrieben.

Die Amyloidmenge, die bei der Paramyloidose perikapillär in den parenchymatösen Organen anzutreffen ist, schwankt erheblich. Leber, Milz und Nieren waren in den Fällen von Wild und von Pick völlig amyloidfrei, in denen von Silwer und Lindblom fand sich reichlich Amyloid, und in dem Fall von Hecht lag eine wirkliche Schinkenmilz vor. Von den 28 von Strauss gesammelten Fällen waren nur 11 solche, in denen das perikapilläre Amyloid fehlte.

In den meisten der erwähnten Fälle kamen Abweichungen von dem gewöhnlichen Amyloid hinsichtlich der Farbreaktion vor. Die einen gaben eine ausserordentlich starke Jod- und Jod-Schwefelsäurereaktion (Lubarsch), andere dagegen eine schwache oder völlig negative (Silwer und Lindblom). Auch in bezug auf die Metachromasie bei der Methylviolettfröbung waren Variationen zu bemerken.

Während in der Anamnese der gewöhnlichen Amyloidose in der Regel eine Krankheit auftritt, bei der ein chronischer Gewebszerfall stattfindet, wird eine derartige ätiologische Krankheit bei

der Paramyloidose fast immer vermisst. In gewissen der erwähnten Fälle bestanden Infektionskrankheiten mehrere Jahre vor dem Beginn der Symptome der Amyloiderkrankung, in anderen hingegen wurden bei der Obduktion Prozesse festgestellt, die jedoch kaum als die Ursache der Amyloidose, in gewissen Fällen eher als sekundäre, schon früher im kranken Organismus ausgebrochene Prozesse aufgefasst werden konnten. Nur in einigen Fällen kamen Krankheiten vor, die man als Ursache der Amyloidose betrachten konnte. — Nach Stoeber sind im Schrifttum bis 1933 17 Fälle von genuiner Amyloidose veröffentlicht worden. Er selbst teilte zwei mit, in deren Anamnese allergische Krankheiten, chronische Ekzeme, Urticaria, Migräne usw. vorlagen. Er betont denn auch besonders die Rolle der Allergie in der Ätiologie der Amyloidose.

Die Zeit, innerhalb deren die Paramyloidosefälle, vom Beginn der Symptome an gerechnet, zum Exitus geführt haben, hat im allgemeinen 1—2 Jahre betragen, aber es sind auch sowohl schneller als langsamer zum Exitus gegangene Fälle vorgekommen. Ob eine gelegentliche Abnahme des Amyloids eintreten kann, ist ungewiss. Jedenfalls findet man in Fällen, in denen der klinische Verlauf der Krankheit beschrieben ist, eine progressive Verschlimmerung der Symptome, während die im Vordergrund stehenden Symptome vor allem von der Lokalisation des Amyloids abhängen.

Ein verhältnismässig häufiges Symptom ist die Neigung zu Blutungen. So dominieren im Falle von Beckert und in dem zweiten Fall von Lubarsch im Krankheitsbild Blutungen im Zahnfleisch, Darmkanal, subkutanen Gewebe usw. Bei der mikroskopischen Untersuchung sind ausserdem Blutungen auch in den parenchymatösen Organen festzustellen. Da in diesen gleichzeitig auch eine starke Amyloidose der Blutgefässe besteht, ist es wahrscheinlich, dass die Blutungen durch Rupturieren dieser Gefässe entstanden sind. Unter den 28 von Strauss gesammelten Fällen kamen Blutungen in 10 vor (die Anamnesen fehlten in 9 Fällen, weshalb es möglich ist, dass noch häufiger Blutungen aufgetreten sind).

Verhältnismässig oft findet man im Blutbild eine Anämie sekundärer Natur, die sogar sehr intensiv und gegen die Behandlung resistent sein kann. Das rote Blutbild kann jedoch auch normal sein. Husten hat einen Fall mit E 7.6 Mill. und Hb 110 % veröffentlicht. Die Leukozytenzahl ist im allgemeinen normal, in einigen Fällen etwas erhöht, welches letzteres sich jedoch völlig durch interkurrente

Infektionen erklärt. Verhältnismässig oft tritt eine relative Lymphozytose auf (Brocher, Stoeber u. a.). Desgleichen ist eine Monozytose angetroffen worden. Abgesehen von der Anämie und Lymphozytose, sind die Veränderungen des Blutbildes jedoch in den verschiedenen Fällen so wechselnd, dass keine von ihnen als für die Amyloidose kennzeichnend gelten kann.

Der Harnbefund beruht auf dem Zustand der Nieren. Sind sie amyloidfrei oder findet sich nur in den Wänden der Blutgefässe Amyloid, so kann der Befund negativ sein. Weist dagegen auch das Parenchym Veränderungen auf, so enthält der Harn in der Regel Albumin.

Der Blutdruck war in den meisten Fällen von Paramyloidose niedriger als normal, was man mit der Schädigung der Blutgefässwände in Zusammenhang gebracht hat. In nur wenigen Fällen war der Blutdruck normal oder höher als normal.

Der weitaus grösste Teil der veröffentlichten Paramyloidosefälle ist wegen Herzsymptome in Behandlung gekommen. Die auf Grund der Herzveränderungen, besonders durch Amyloidose der Koronargefässe entwickelte Herzinsuffizienz war der Behandlung gegenüber resistent und führte im allgemeinen 1—2 Jahre nach dem Beginn der Symptome, manchmal sogar schon früher zum Exitus. Der klinische Herzbefund hing von der Amyloidmenge und der Lokalisation ab. Doch ist ein klinischer Herzbefund in der pathologisch-anatomischen Literatur nur in wenigen Fällen und auch dann oft unvollständig mitgeteilt worden. In den aufgezählten Fällen z. B. findet sich eine Angabe über das Ekg nur bei Brocher, und zwar war es normal, obwohl in den Blutgefässen des Herzens eine starke Media-Amyloidose sowie infolge davon Myokardnekrosen bestanden.

Im folgenden teilen wir einen Fall von idiopathischer Amyloidose mit, in dem neben parenchymatösem, perikapillärem Amyloid eine starke mesenchymale Amyloidose vorliegt, die, vorzugsweise in die Äste der Koronararterien lokalisiert, eine Koronarinsuffizienz und dadurch einen schweren Herzfehler verursacht hat.

Es handelte sich um eine 58jährige Köchin, die am 25. 4. 1941 in die medizinische Abteilung des Krankenhauses Kivelä aufgenommen wurde, wo sie am 20. 5. 1941 starb.

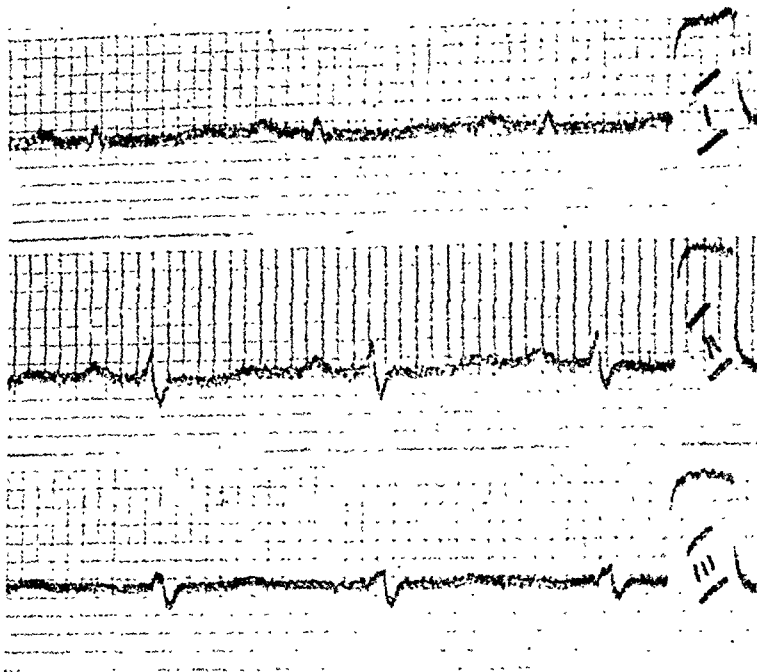


Abb. 1. (1 mV in Abl. II-12 mm).

Die Pat. hatte mit 25 Jahren einen Hautausschlag an den Händen gehabt, weswegen sie im Krankenhaus behandelt worden war. Sonst war sie immer gesund gewesen.

Zwei Monate vor ihrer Aufnahme erkrankte sie mit Bauchbeschwerden, die sich in andauernder Diarrhöe und zeitweise auftretendem Erbrechen äusserten. Etwa einen Monat später hatte sie eine Blutung aus den Genitalien gehabt, weshalb in der Gynäkologischen Klinik eine Abrasio mucosae uteri gemacht wurde. Jedoch wurde im Uterus kein Fehler gefunden. Da die Diarrhöe und das Erbrechen aber weiter bestanden und Pat. sich sehr schwach fühlte, wollte sie sich in die Medizinische Klinik aufnehmen lassen.

Bei der Ankunft im Krankenhaus war der Allgemeinzustand der Pat. noch zufriedenstellend. Das subkutane Gewebe war jedoch spärlich und reduziert. In der Mundschleimhaut, den Lippen und hier und da in der Haut wurden Blutergüsse festgestellt. Keine Ödeme. Die Grösse und Konsistenz der Schilddrüse waren gewöhnlich. Bei der Untersuchung des Nervensystems wurde nicht Pathologisches konstatiert. Temperatur 36,3° C.

Bei der Untersuchung der Zirkulationsorgane wurde gefunden, dass der Blutdruck 96/60 mm Hg betrug. Der Puls war regelmässig und gleichmässig, Frequenz 78/min. Die Herztöne waren klanglos, der II. Pulmonalton akzentuiert, keine Geräusche. Ekg (Abb. 1.): Sehr kleine Ausschläge in allen Ableitungen, Senkung des Zwischenstückes und Fehlen des T in I und II. — Bei Röntgendurchleuchtung war weder im Herzen noch in den Lungen etwas Pathologisches festzustellen.

Blut: SR 21 mm. WR —, Kahn —. Vitamin B₁-Gehalt: freies 8 γ %, geb. 4 γ %. Nikotinsäuregeh.: 0.30 mg %. — Hb 80 %, E. 4.12 Mill., 1. 0.97, L. 7,900, Ba. —, Eo. 1.5 %, Ly. 33 %, Mon. 7 %. Thromboz. 223,000. Blutungsz. 1.5 Min., Koagulationsz. 3 Min. Reststickstoff 34 mg %. Indikan (Obermeyer) —.

Verdauungsorgane: Im Epigastrium leichte Druckempfindlichkeit. Probefrühstück: Schlecht verdauter, schleimiger Mageninhalt. Kongo —, T. A. 5. Fäzes fest, schleimig, Weber —, Wagner —, Wurmeier —. Bei der Röntgenuntersuchung des Magens und Dickdarms wurde nichts anderes Pathologisches festgestellt, als dass die Haustrabildung des Colon descendens verschwunden war. Harn: spez. Gew. 1,009, Eiweiss 5.8 %, Nyl. —, Ehrlich schwach ÷, Schlesinger schwach ÷, im Sediment spärlich Leuko- und Erythrozyten sowie Epithelzellen, einige granulierte und hyaline Zylinder. Im sterilen Harn waren spärlich Grampositive Stäbchenbakterien zu konstatieren.

Decursus morbi: Die Pat. war während ihres ganzen Krankenhausaufenthaltes fieberlos. Die Pulsfrequenz schwankte von 60 bis 96, der systolische Blutdruck blieb andauernd niedrig und variierte zwischen 85 und 90 mm Hg. Es entwickelte sich eine schnell zunehmende Anämie, so dass einen Tag vor dem Tode Hb 41 % und E. 2.12 Mill. betrugen. Während der ganzen Zeit bestand weder Leukozytose noch relative Lymphozytose noch Monozytose. Die Zahl der Thrombozyten blieb normal. Die Menge des Harnes war gewöhnlich, nur während der Diarrhœe etwas vermindert. Sein spez. Gew. schwankte von 1,001 bis 1,026 und die Albuminmenge von 1.1 bis 17 %. In den Fäzes wurde nur einmal Blut festgestellt. Der Leib war in den 3 ersten Wochen bald hart, bald löse, aber danach bekam die Pat. heftige Diarrhœe und tägliches Erbrechen, Beschwerden, die dann bis zum Tode andauerten. Gleichzeitig traten auch starke Blasenbeschwerden auf, die die Pat. früher nicht gehabt hatte. Der Exitus erfolgte unter Kolapssymptomen.

Bei der Obduktion am 21. 5. 1941 ergab sich folgendes:

Abgesehen von einigen *Petechien* an den Armen und Oberschenkeln tritt bei der äusseren Besichtigung nichts Erwähnenswertes hervor, ebenso nicht bei der Untersuchung des Schädels, des Gehirns und der Halsorgane. Die Schilddrüse wiegt 35 g und besteht aus festem Drüsengewebe.

Brusthöhle: — Die Vorderränder der Lungen berühren einander in ihrem mittleren Teil, das Perikard ist 6 cm breit zu sehen. Zwischen den beiden Lungen und der Wand der Brusthöhle finden sich alte Adhäsionen. Auf der Schnittfläche der Lungen, besonders im Bereich der unteren Lappen, quillt in ungewöhnlich reichlicher Menge lufthaltige Flüssigkeit hervor. Der Herzbeutel enthält keine Flüssigkeit, seine Blätter sind hell und glatt. Das Herz ist 11.5×11.5 cm gross und wiegt 500 g. Die Atrioventrikuläröffnungen sind für 2 Finger passierbar; die Klappen sind normal. In der rechten Kammer befindet sich ein kleines Gerinnsel, die linke ist leer, deutlich erweitert. Die Kranzarterien sind weit, ihre Intimae fast glatt. Die Wand der linken Kammer ist 15, die der rechten 5 mm dick. Der Herzmuskel ist im Bereich beider Kammern hypertrophisch, seine Querschnitt-

eine starke Amyloidose. — Im Myokard fallen unmittelbar die kleinen und mittelgrossen Äste der Kranzarterien auf, deren Media oft in eine wirkliche Amyloidhülle umgewandelt ist, wobei aus ihr alle elastischen Elemente und die Muskelfasern verschwunden sind. Hand in Hand mit der Verdickung der Wand hat sich das Lumen des Gefasses entsprechend verengt. In manchen Gefässen ist der Prozess noch weiter fortgeschritten, die Membrana elastica interna ist rupturiert, und von dieser Stelle her schiebt sich das Amyloid hockerartig in das Lumen des Gefasses hinein, indem es dasselbe in eine eng-, formlose Spalte verwandelt und in einigen Fällen sogar obturiert. Die Elastica interna ist in diesen Fällen entweder ganz verschwunden oder es sind davon nur noch kleine Fragmente übrig. Auch noch der Adventitia hin können sich die Amyloidmassen erstrecken. Obwohl mithin Amyloid in allen Teilen der Arterien vorkommen kann, ist es doch offenbar, dass der Prozess zuerst in der Media beginnt. Dies spricht auch die Tatsache, dass Gefässe, in denen Amyloid nur in der Media erscheint, sehr zahlreich anzutreffen sind, während das Auftreten von Amyloid in der Intima oder Adventitia allzu selten ist und nicht das grössere Massverhältnis annimmt. — In einigen vergleichsweise grossen Ästen findet man ausserdem eine unbedeutende Intimiproliferation. — In den Venen sind die Veränderungen geringfügiger und kommt die Amyloidose selten den ganzen Querschnitt des Gefasses, häufiger bildet sie an irgend einer Stelle der Wandung schollenförmige Partien. Im allgemeinen treten die Veränderungen in den Venen in den relativ grossen Ästen stärker hervor, und da findet sich in der Adventitia mehr Amyloid als in den Arterien.

Blutgefässveränderungen kommen in allen Teilen des Herzens vor, und man begegnet nur ganz wenigen normalen Gefässen. Am ausgeprägtsten sind die Veränderungen im Gebiet der linken Kammer, besonders in der Spitze, der Vorderwand und der Gegend des linken Atrioventrikularklappens. Im Bereich der Vorhöfe sowie der rechten Kammer sind die Veränderungen nicht so gross, völlig obturierte Gefässe sind in ihren Wänden nicht zu finden. — Das interstitielle Bindegewebe ist im ganzen Gebiet des Herzens stark vermehrt. Diese Vermehrung ist am deutlichsten in den Partien, wo auch die Blutgefässveränderungen am grössten sind, also in der Wand der linken Kammer. Ausserdem konstatiert man atrophische und degenerative Veränderungen in den Muskelzellen sowie fleckenförmige Verfettungen. Die Muskelzellen enthalten reichlich Pigment. In der Spitze des Herzens und der Vorderwand der linken Kammer sieht man auch einige kleine anämische Nekrosen, in deren Bereich die Farbbarkeit des Gewebes stark herabgesetzt ist und die Kerne zum grössten Teil verschwunden sind. Das interstitielle Bindegewebe ist an diesen Stellen homogen, schwach färbbar geworden und gibt (z. B. mit Kongorot) eine schwache Amyloidreaktion. Auch anderwärts im interstitiellen Bindegewebe kommen kompakte, verhältnismässig kleine Amyloidanhäufungen vor. Die Grenze zwischen diesen und dem gesunden Bindegewebe ist nicht besonders scharf. Zwischen den im Gebiet einer solchen Bildung verlaufenden oft atrophischen Muskelfasern und dem Amyloid befindet sich immer eine Spalte. Der

Bindegewebe ist mikroskopisch diffus, obgleich sie makroskopisch wie miliare, zirkumskripte Herde aussehen. Die für die Paramyloidose kennzeichnenden Knoten- und Knötchenbildungen kommen ausser in den Blutgefässen besonders auch im Peri- und Endokard vor. Die perikapilläre Amyloidose ist am reichlichsten in der Milz (Schinkenmilz), darauf folgt die Leber, dann die Nieren. — Die im Herzen auftretenden Muskelveränderungen, Atrophie und Degeneration, Verfettung sowie Vermehrung des Bindegewebes und Nekrosen, sind augenscheinlich eine Folge der Verengung und Obturation der Muskeläste der Kranzarterien.

Die Frage der Ätiologie der Amyloidose wird ebensowenig durch die Anamnese wie durch die klinische Untersuchung aufgeklärt. Auch bei der Obduktion bleibt die Frage offen, so dass der Fall offenbar zu den *Fällen idiopathischer Amyloidose* zu rechnen ist.

Die Farbreaktionen weichen in diesem Fall einigermassen von denen in den Fällen von gewöhnlicher Amyloidose sowie in den meisten veröffentlichten Fällen von Paramyloidose ab. Bei der Behandlung mit Lugolscher Lösung gibt das Amyloid eine sehr schwache mahagonibraune Farbe, die bei Zusatz von Schwefelsäure etwas dunkler wird. Mit Methylviolett erhält man eine ziemlich schwache Metachromasie. Das Material ist jedoch in Formalin aufbewahrt worden, das nach Benecke und Bönning Veränderungen in den Farbreaktionen des Amyloids hervorrufen kann.

Die im klinischen Krankheitsbild auftretenden Blutungen im Mund und in der Haut dürften mit den Blutgefässveränderungen in Zusammenhang zu bringen sein, obgleich diesbezüglich keine mikroskopische Untersuchung ausgeführt worden ist. In mehreren veröffentlichten Fällen sind die Blutungen und die Blutgefässveränderungen jedoch parallel verlaufen. Von besonderem Interesse wäre es gewesen, wegen der in der Anamnese vorgekommenen Blutungen den Uterus mikroskopisch zu untersuchen, aber leider war von diesem keine Probe zurückbehalten worden. Dasselbe gilt vom Magen (Erbrechen, Achylie). Auch vom Zungenmuskel, den Lungen und einigen anderen Organen war keine Probe zur mikroskopischen Untersuchung entnommen. Die im klinischen Bild auftretende Diarrhöe erklärt sich aus den im Darm angetroffenen Veränderungen.

Was die Amyloidose der Nieren anbelangt, hat Fahr die frühere Auffassung widerlegt, dass bei der Krankheit immer Eiweiss im Harn vorkomme. Er hat einen Unterschied zwischen der Amyloidniere und der Amyloidnephrose gemacht. Bei der ersteren erscheint das Amyloid auf die Blutgefässe beschränkt, bei der letzteren zeigen sich auch Parenchym-, vor allem Epithelschädigungen. In unserem Fall fanden sich in den Nieren neben Amyloidose der Blutgefässe auch Parenchymveränderungen, u. a. reichlich Fett in den Epithelzellen (Lipoidnephrose), woraus sich das Vorkommen von Eiweiss im Harn erklärt.

Der systolische Blutdruck war in unserem Fall, wie mehrmals konstatiert wurde, niedrig und schwankte von 85 bis 95 mm Hg, eine Erscheinung, die auch früher oft in Verbindung mit Paramyloidose festgestellt worden ist. *Da in den Nebennieren beträchtliche Veränderungen sowohl im Blutgefässsystem als auch im Parenchym vorlagen, scheint es natürlich, dass diese Umstände die Ursache des niedrigen Druckes waren.*

Zur Entstehung der Anämie haben wahrscheinlich mehrere Ursachen beigetragen (Blutungen, Darm- und Magenstörungen, toxische Ursachen).

Besonderes Interesse erregt in unserem Fall das Herz, speziell das Elektrokardiogramm, in dem, wie erwähnt, in allen Ableitungen recht kleine Ausschläge zu beobachten waren. Derartige Elektrokardiogramme findet man, ausser infolge extrakardialer Ursachen (Myxödem, chronische Ödeme, Hydroperikardium), bei manchen schweren Myokarderkrankungen, z. B. im Gefolge einer Koronarthrombose oder einer Diphtherie. Die Ursache für diese Verkleinerung aller Zacken ist — soweit wir wissen — noch nicht geklärt und hat nichts mit einem Nachlassen der Kontraktilitätskraft des Herzmuskels zu tun (Scherf u. a.), wie auch unser Fall zeigt. Sie findet sich oft ohne jede Verbreiterung und Aufsplitterung des QRS-Komplexes, nur manchmal begleitet von Äusserungen der Endschwankung. In unserem Fall war fast in allen mittelgrossen und kleinen Koronararterien der linken Kammer eine starke Amyloidose und an entsprechenden Stellen eine durch diese verursachte weitentwickelte Koronarinsuffizienz festzustellen, Veränderungen, die am ausgeprägtesten in der Vorderwand und Spitze der linken Kammer auftraten. Auch in der rechten Kammer bestanden ähnliche Veränderungen, wiewohl in geringerem

Masse. *Unter diesen Umständen darf man wohl sagen, dass ein Elektrokardiogramm der vorstehenden Art — wenn die sonstigen Voraussetzungen dazu vorhanden sind — einen weit vorgeschrittenen und ausgebreiteten durch die Koronarinsuffizienz verursachten Herzfehler bedeutet.*

Zusammenfassung.

Es wurde das klinische und pathologisch-anatomische Bild eines Falles von atypischer Amyloidose mitgeteilt. Die hauptsächlichliche Lokalisation des Amyloids fand ausser in den parenchymatösen Organen in den Wänden der kleinen Blutgefässe statt. Die Amyloidentartung der Gefässe des Herzens hatte eine Koronarinsuffizienz und dadurch einen schweren Herzfehler zur Folge, der ein Elektrokardiogramm mit sehr kleinen Ausschlägen in allen Ableitungen und Senkung des Zwischenstückes in Abl. I und II verursachte. Ausserdem fanden Amyloidablagerungen im Peri- und Endocard sowie im Bindegewebe des Myocards statt. Die Muscularis mucosae des Dünndarmes war gänzlich amyloiddegeneriert. — Weder durch die klinische noch durch die pathologisch-anatomische Untersuchung war eine ätiologische Krankheit der Amyloidose festzustellen.

Schrifttum.

- Beckert, G.: Frankf. Zschr. f. Path. 20: 1 (1917). — Beneke, R.: Zbl. Path. 33: 240 (1922—23). — Beneke, R. u. Bönnig, F.: Beitr. path. Anat. 44: 362 (1908). — Brocher, J. E. W.: Klin. Wschr. 1931: 1723. — Haenisch, R.: Frankf. Zschr. f. Path. 52: 107 (1938). — Hecht, V.: Virch. Arch. 202: 168 (1910). — Heschl: nach Kalbfleisch. — Huebschmann, P.: Virch. Arch. 187: 35 (1907). — Husten: nach Silver u. Lindblom. — Kalbfleisch, H. H.: Frankf. Zschr. f. Path. 54: 319 (1940). — Kann, G.: Virch. Arch. 237: 22 (1922). — Lubarsch, O.: Virch. Arch. 271: 867 (1929). — Pick, L.: Klin. Wschr. 1932: 1890. — Scherf, D.: Elektrokardiographie, Wien 1937. — Silver, H. u. Lindblom, A.: Acta med. Scand. 64: 529 (1926). — Stoeber: D. Arch. f. klin. Med. 176: 642 (1933—34). — Strauss, A.: Virch. Arch. 291: 219 (1933). — Wild, C.: Beitr. path. Anat. 1: 175 (1886).
-

From the Kommune Hospital, Copenhagen [Pathological Institute (Chief Pathologist: Svend Petri, M. D.) and the Medical Department II (Chief Physician: H. Heckscher, M. D.), III (Chief Physician: P. Iversen, M. D.) and VII (Chief Physician: T. Bjerring, M. D.)] and from the Biochemical Laboratory of Medicinalco, Ltd. (Chief: E. Jacobsen, M. D.).

Experimental Studies on the Significance of the Various Regions of the Stomach to the Antipernicious-anemic Principle Content of the Liver (in Swine).

II. Counter-effect of Nicotinic Acid on the Disappearance of Antipernicious-anemic Principle in the Liver following Resection of the Fundus of the Stomach.¹

By

SVEND PETRI, OLE BANG, WILLIAM KIÆR and AAGE KJERBYE NIELSEN.

(Submitted for publication September 22, 1943).

Introduction.

For elucidation of the question where and how the antipernicious-anemic principle is formed within the gastro-intestinal tract, through some years we have performed elective resections of three regions of the stomach (on pigs), whereafter the effect of liver extract from these animals, after a long observation period, is tested on patients suffering from pernicious anemia — *i. e.*, an experimental, *direct*, biological method for the demonstration of the causal significance of various sections of the gastro-intestinal tract to the appearance of pernicious anemia.

¹ The present studies were carried out with financial support from P. Carl Petersens Fond, private means and, lately, King Christian X's Foundation.
Translation from Danish by Hans Andersen, M. D.

In a preceding paper (Petri, Bing, Nielsen & Kjerbye Nielsen, 1941) it has been demonstrated that total resection of the fundus constantly produces the same complete disappearance of antipernicious-anemic principle from the liver as results from total gastrectomy. On the basis of this observation and the consequent considerations, the *fundus* has to be assigned a primary decisive significance to the liver's content of the principle mentioned and, presumably, to the formation of this principle too.

Further studies have aimed to elucidate whether the mentioned function exclusively is associated with the fundus, or whether possibly the two other regions of the stomach — and perhaps also some section of the intestinal tract — play any important rôle in this respect. For this purpose, experiments were carried out partly with elective resections of the cardia, of the pylorus and of the cardia + pylorus, partly with total gastrectomy or regional resection of the stomach followed by diverse treatment of the pigs.

In the last-mentioned group of experiments, as reported briefly on a previous occasion (1941), two additional observations have been made already. In the first place, it was found that the liver extract obtained from a pig submitted to total resection of the fundus and subsequent protracted treatment (peroral + parenteral) with nicotinic acid was completely effective in the treatment of a pernicious-anemic patient. So, also sections of the digestive tract other than the fundus are bound to play a rôle (secondary) in the formation of the active principle. In the next place, the disappearance of the antipernicious-anemic principle from the liver after total gastrectomy is *not* influenced by treatment with nicotinic acid. So, also the latter, secondary, function of the digestive tract has to be localized within the region of the stomach itself.

In the following a detailed account will be given of the first-mentioned therapeutic experiments (as to the last-mentioned therapeutic experiment, see the paper of 1941). Further, a report will be given of the results obtained in additional experiments (with combined resections of the stomach + further treatment with nicotinic acid) that were aimed to decide whether the formation of the active principle in the fundus-resected and nicotinic acid-treated animal depends on the presence of the cardia or pylorus (or possibly both regions) and whether the peroral or the parenteral method for administration of nicotinic acid be the effective.

Experimental Animals.

The present studies are based on 5 swine which were under observation for a considerable length of time. At the age of 7—8 weeks the animals were submitted to the following operations:

Group I: Total resection of the fundus (No. 118).

Group II: Combined total resection of the fundus + cardia (Nos. 126 and 129).

Group III: Combined total resection of the fundus + pylorus (Nos. 141 and 146).

The total resection of the fundus was carried out in the same manner as on the aforementioned untreated animals (1941) (see also Petri, Nørgaard, Kiær & Trautner, 1942, 1943, and Nørgaard, 1942). In the two combined types of operation the anastomosing was likewise direct, end-to-end. The diet of the animals and their ordinary living conditions were the same usually employed by us and reported in previous papers.

After a primary observation period of a considerable length, all the operated animals were submitted to continuous treatment with nicotinic acid from the Synthetic Manufacturing Co., Grinstead, Jutland.

Group I. No. 118. Primary observation period of 124 days. This was followed by a period of treatment covering altogether 188 days: first peroral administration of 10 cm³ daily (as usual, only on weekdays) for 138 days. After this, also parenteral administration, 1 cm³ of a 10 % aqueous solution twice a week for 50 days. Total observation period, 312 days.

Group II. No. 126: Primary observation period of 195 days. Period of treatment totalling 173 days: first peroral, 1 g daily for 92 days; then parenteral, 2 cm³ of a 10 % aqueous solution 3 times weekly for 81 days. Total observation period 368 days.

No. 129: Primary observation period 188 days. Period of treatment 93 days: perorally 1 g daily. Total observation period 281 days.

Group III: No. 146: Primary observation period 196 days. Period of treatment 126 days: parenterally 2 cm³ of a 10 % aqueous solution 3 times weekly. Total observation period 322 days.

No. 141: Primary observation period 198 days; period of treatment 125 days: perorally 1 g daily. Total observation period 322 days.

All the animals presented the development of a fairly mild or moderate degree of a pellagrous condition characterized by: inhibition of growth, inconstant skin and hair changes together with changes in the blood picture [hypochromic anemia (No. 118), isolated hyperchromia (No. 141) or isolated hypochromia, (rest of the animals)], but no clinical changes in the central nervous system. So, the difference in the clinical picture presented by these animals in comparison to that observed after total resection of the fundus in the animals described in a previous paper has to be ascribed to the favorable effect of the nicotinic acid therapy. A more detailed account of the clinical and morphological changes observed in these animals will be given in a subsequent paper.

The initial and terminal weights of these animals were as follows: 16 and 65 kg (No. 118), 15 and 95 kg (No. 126), 16 $\frac{3}{4}$ and 52 kg (No. 129), 17 and 108 kg (No. 141), 19 and 85 kg. (No. 146). All the animals were killed by bleeding through a stab in the neck.

In all the cases the liver was normal, macroscopically as well as microscopically.

Remnant of the Stomach. — In the animals where only the pylorus was left (Nos. 126 and 129) the remnant of the stomach was spindle-shaped, measuring respectively 10.5 and 9 cm along the greater curvature. In No. 129 the normal prepyloric thickening of the mucous membrane was doubled, and the entire muscularis was markedly hypertrophic; also the duodenal mucosa was noticeably thickened from hypertrophy of the Brunner-gland layer. There was no stenosis at the site of the anastomosis.

In the animals where only the cardia was left (Nos. 141 and 146) the stomach remnant was somewhat greater, about one-half of the normal size, irregularly rounded, measuring respectively 19 and 24 cm along the greater curvature. In No. 146 the mucous membrane of the cardia appeared to have decreased somewhat in thickness. There was no stenosis at the site of the anastomosis.

In all the four cases the mucous membrane, which was fixed immediately after the death of the animal, showed no structural deviation from the normal. There was no ulceration or scars from ulceration.

Liver Extracts.

Preparation. — From the liver of these animals extracts were made in the same manner as in our previous investigations (1941). Immediately after the death of the animal the liver was removed, wrapped in linen and oilcloth and, in keeping with our previous experiences, placed in incubator ($38-39^{\circ}$) for 5 hours, and then in ice-box ($+2^{\circ}$) for 14 hours. The liver was then sent to the laboratory of Medicinalco (this transport took 20 min.) and immediately after its arrival here the preparation of the extract was commenced after the method usually employed for the manufacturing of hepsol (the standardized liver extract manufactured by Medicinalco). 1 cm³ of hepsol corresponds to 5 g of liver. The liver extracts were stored by Medicinalco till their use. For control preparation we have used Hepsol MCO (made of ox liver) as warrantable from our previous clinical investigations.

The effectivity of the experimental extracts has been tried out on 5 pernicious anemic patients. As a rule, only one preparation was given to each patient; in exceptional instances, however, a patient has been given two preparations. Owing to the difficulty in obtaining a suitable patient material, each preparation (with one exception) has been tried out only once.

Dosage and Periods of Treatment. — *Case 1:* 5 cm³ of the experimental preparation, given daily by intramuscular injection for 11 consecutive days. *Cases 2 and 3:* 10 cm³ of the experimental preparation given daily on 2 consecutive days, followed by a pause of 11 days without any other treatment and without any change in diet; then treatment with the control preparation after the same principle. *Case 4:* 10 cm³ of the experimental preparation given daily on 2 successive days; then, after a pause of 7 days, 5 cm³ daily for 10 consecutive days; after this, direct change to administration of the control preparation, 5 cm³ daily, for 12 consecutive days. This regimen was aimed to resemble the treatment employed in Case 1. *Case 5:* The effect of 2 experimental preparations was tried out in succession prior to the control treatment. The pause between the injections was respectively 24 and 13 days. The first pause was made so long in order to let the effect of the first preparation subside before the second experimental preparation was injected. For each of the three preparations employed in this case the dosage was 10 cm³ daily on 2 successive days.

Patients.

All these 5 patients have presented typical signs of pernicious anemia; 3 of them were women, 2 men. Their age varied between 40 and 67 years. Two of the patients had previously been treated for pernicious anemia: one had been given Exhepa (IDO) by mouth 8 days before admission (Case 3); the other had six years previously been under a brief treatment with Pylorin (MCO) by mouth (Case 4). Clinical data concerning each of these patients are given in the following.

Results of the Treatment of Pernicious-anemic Patients with Liver Extracts from the Experimental Animals.

Group I.

Case 1.

E. J. Woman, aged 51. Adm. to Dep. VII (Reg. No. 865/40) on 1/6/1940. Discharged 22/6/1940.

No previous treatment. Gastric achylia (free acid 0; total acidity 6). Atrophy of the mucous membrane of the tongue. Hemoglobin 41 %. Erythrocytes 1.5 million. Color index 1.4. White blood cells 2800 (lymphocytes 14 %). Reticulocytes 4.2 %. Moderate anisocytosis; slight poikilocytosis. Plasma color 7. Sedimentation test: 60 mm/1 hr.

Treatment: »Hepsol 0—25», 5 cm³ daily for 11 consecutive days.

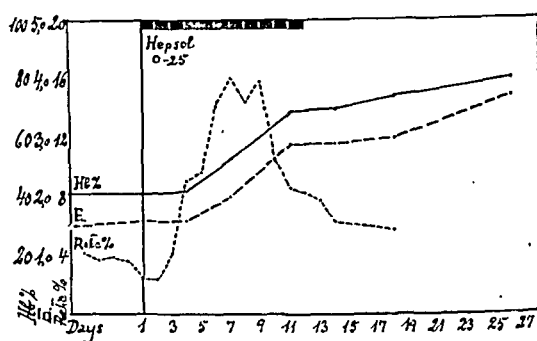


Fig. 1. (Case 1).

Normal reaction to liver extract (»Hepsol 0—25») from swine (No. 118) submitted to total resection of the fundus and later treated with simultaneous peroral and parenteral administration of nicotinic acid.

Recapitulation.

Liver extract (»Hepsol 0—25», 5 cm³ daily for 11 days) from a fundus-resected swine (with a total observation period of 312 days),

which subsequently was given nicotinic acid treatment — first peroral, later *simultaneously parenteral and peroral*, respectively for 138 and 50 days, a period of 188 days altogether — produces in a pernicious-anemic patient a reticulocyte reaction and a rise in the hemoglobin percentage and erythrocyte count. So the administration of nicotinic acid has been able in this swine to compensate the loss of the active antipernicious-anemic principle in the liver that normally results from total resection of the fundus on pigs.

Group II.

Case 2.

C. J. M. N. Woman, aged 67. Adm. to Dep. VII (Reg. No. 730/41) on 9/8/1941. Discharged 20/9/1941.

No previous treatment. Scar from amputation of the breast (1932). Gastric achylia (total acidity 0 (3 times).) Subicteric hue. Hemoglobin 42 %. Erythrocytes 1.5 million. Color Index 1.3. White blood cells 2800 (lymphocytes 34 %). Reticulocytes 0.2 %. Plasma color 14. Sedimentation test: 38 mm/1 hr.

Treatment: 1) «Hepsol 1—82», 10 cm³ daily for 2 days (19/8 and 20/8). After a pause of 11 days: 2) Hepsol MCO, same dosage (1/9 and 2/9).

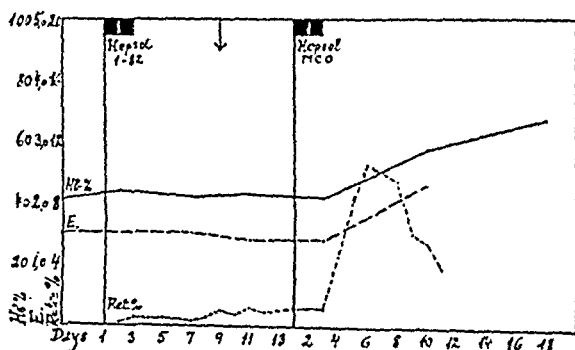


Fig. 2. (Case 2).

1) No reaction to liver extract («Hepsol 1—82») from swine (No. 129) submitted to resection of the fundus and cardia and later treated with nicotinic acid *perorally*. Sternal puncture on date indicated by arrow; the findings in the punctate corresponded to the findings in the blood. — 2) Normal reaction to Hepsol MCO.

Case 3.

A. M. C. S. Woman, aged 64. Adm. to Dep. III (Reg. No. 171/42) on 3/12/1941. Discharged 7/2/1942.

For 8 days prior to admission, treatment with Exhepa (IDO), 11 tubes altogether. A sister has suffered from pernicious anemia and was treated with ventriculin. Gastric achylia (free acid 0; total acidity 9). Coliuria. Subicteric habitus; subfebrile. Atrophy of the mucous membrane of the tongue. Transitory pain in right lower extremity. Hyperkeratosis and pig-

mentation of the knees. Hemoglobin 46 %. Erythrocytes 1.6 million. Color index 1.4. White blood cells 2300 (lymphocytes 16 %). Reticulocytes 2.5 %. Very marked anisocytosis (average diameter at upper normal limit). A little later: changes in red blood picture typical of pernicious anemia. Plasma color 8. Sedimentation test: 31 mm/1 hr.

Treatment: 1) »Hepsol 1—104», 10 cm³ daily for 2 days (13/12 and 14/12) After a pause of 11 days: 2) Hepsol (MCO) same dosage (26/12 and 27/12).

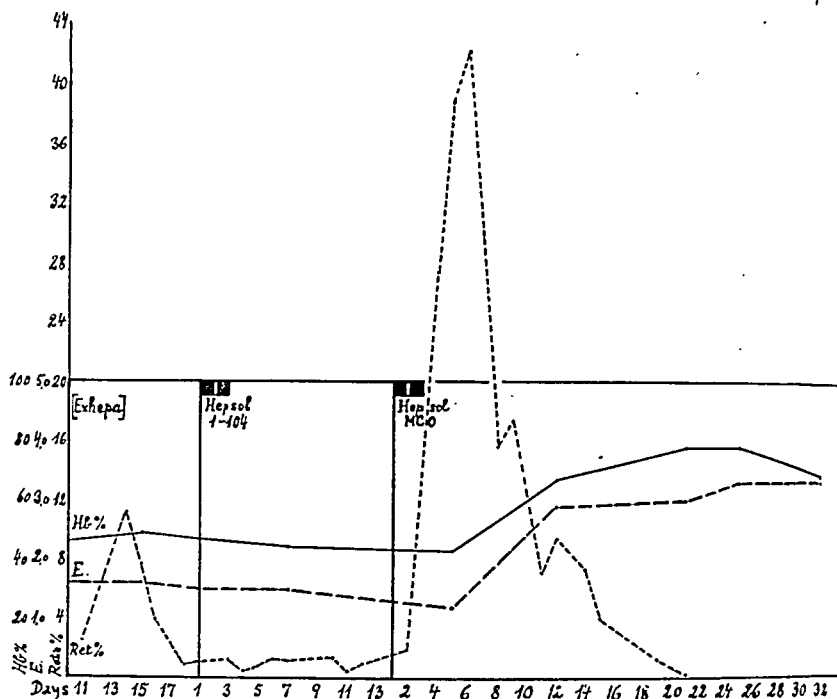


Fig. 3. (Case 3).

Slight reticulocyte reaction, but no rise in Hb % and erythrocyte counts after treatment at home with Exhepa (IDO), 11 tubes, in the last 8 days prior to admission. — 1) No reaction to liver extract (»Hepsol 1—104») from swine (No. 126) submitted to resection of the fundus + cardia and later treated with nicotinic acid first perorally, then *parenterally*. — 2) Normal reaction to hepsol (MCO).

Recapitulation.

Liver extract (»Hepsol 1—82», 10 cm³ daily for 2 days), from a swine (with an observation period of 368 days), in which only the *pylorus* was left after the stomach resection, and which later was treated with nicotinic acid — first given perorally, then *parenterally*, respectively for 92 and 81 days, a period of 173 days altogether — produces no therapeutic effect in a patient suffering from pernicious anemia. Immediate subsequent treatment with ordinary hepsol (MCO), in the same dosage, elicits a typical blood reaction.

Liver extract («Hepsol 1—104», 10 cm³ daily for 2 days) from a swine (with an observation period of 281 days) submitted to the same stomach resection as the preceding, but treated only *perorally* with nicotinic acid for 93 days, produced no therapeutic effect in a patient suffering from pernicious anemia. Immediate subsequent treatment with ordinary hepsol (MCO) in the same dosage produces a typical blood reaction.

In the latter case, it is true, the patient had been treated *perorally* with a liver preparation (Exhepa) just before her admission to hospital, but at the time when our experimental preparation was given to her, 18 days had already passed since the commencement of the Exhepa therapy, and the following reticulocyte reaction had only been relatively slight, while the hemoglobin percentage and erythrocyte count kept on decreasing. On this account we find it warrantable to ascribe a real significance to the outcome of the parenteral administration of the experimental liver preparation. This standpoint is further justifiable according to investigations reported by Dameshek & Castle (1934), who found that repeated administration (injection) of a large dose of active substance, corresponding in amount to the dosage originally employed, after a brief period (5—10 days) produces again a reticulocyte reaction.

From both of our experiments in this group it is evident that neither *peroral* nor parenteral administration of nicotinic acid to swine in which only the pylorus is left from the stomach resection, is able to prevent the disappearance of the antipernicious-anemic principle in the liver that is a constant result of elective fundus resection.

Group III.

Case 4.

O. H. Man, aged 40. Adm. to Dep. III (Reg. No. 432/43) on 10/1/1943. Discharged 18/3/1943.

Previous treatment. (Pylorin) in the Dep. of Neurology, this hospital, in 1937. Gastric achylia (free acid 0; total acidity 11), subicteric habitus subfebrile; grey-haired. Pronounced atrophy of the mucous membrane of the tongue. Paresthesias of the tongue and extremities. Hemoglobin 34 %. Erythrocytes 1.3 million. Color index 1.3. White blood cells 1500 (lymphocytes 54 %). Reticulocytes 0.8 %. Anisocytosis and poikilocytosis; also a few megalocytes. Plasma color 9. Sedimentation test 38 mm/1 hr. Wassermann negative. Slight albuminuria.

Treatment: 1) »Hepsol 2—111», 10 cm³ daily for 2 days (11/1 and 12/1). After a pause of 7 days the same preparation was given again, this time 5 cm³ daily for 10 consecutive days (20/1—29/1 inclusive). Immediately after this, 2) Hepsol (MCO), 5 cm³ daily for 12 successive days (30/1—10/2 inclusive). (After this, the treatment was continued for some length of time with Hepsol fortior and Exopylorin, with additional good effect.)

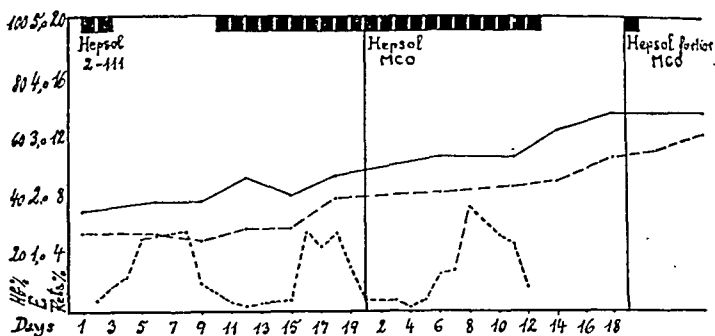


Fig. 4. (Case 4).

1) Two isolated, rather slight, reticulocyte reactions and a gradual moderate rise in Hb % and erythrocyte count in response to administration of liver extract (»Hepsol 2—111») in varying doses from swine (No. 146) submitted to resection of the fundus + pylorus and later treated with nicotinic acid *parenterally*. — 2) Repeated slight reticulocyte reaction and further rise in Hb % and erythrocyte count on treatment with hepsol (MCO).

Case 5.

L. P. R. Man, aged 59. Adm. to Dep. III (no reg. No.) on 21/3/1943. Discharged 5/6/1943.

No previous treatment. Complaints of paresthesias and difficulty in walking (but no definite objective findings). Gastric achylia (free acid 0 and 0; total acidity 26 and 28). Hemoglobin 45 %. Erythrocytes 1.9 million. Color index 1.2. White blood cells 3500 (lymphocytes 19 %). Reticulocytes 0.7 %. Considerable anisocytosis and poikilocytosis together with moderate megalocytosis. Pernicious-anemic changes in the bone-marrow (31/3). Plasma color 8. Sedimentation test 34 mm/1 hr. Wassermann negative.

Treatment: 1) »Hepsol 2—111», 10 cm³ daily for 2 days (3/4 and 4/4). After a pause of 24 days: 2) »Hepsol 2—99», same dosage (29/4 and 30/4). After another pause of 13 days 3) Hepsol (MCO) same dosage (14/5 and 15/5).

Recapitulation.

Liver extract (»Hepsol 2—111», 10 cm³ daily for 2 days and, after a pause of one week, 5 cm³ daily for 10 days) from a swine (with an observation period of 322 days), in which only the *cardia*

was left after the stomach resection, and which subsequently was treated with nicotinic acid for 126 days *parenterally* — produces two isolated, rather slight, reticulocyte reactions and a continuous moderate rise in hemoglobin percentage and erythrocyte count. Immediate subsequent treatment with ordinary hepsol (MCO), in about the same total amount, induces a similar reticulocyte reaction and an additional, but more pronounced, rise in hemoglobin percent and erythrocyte count.

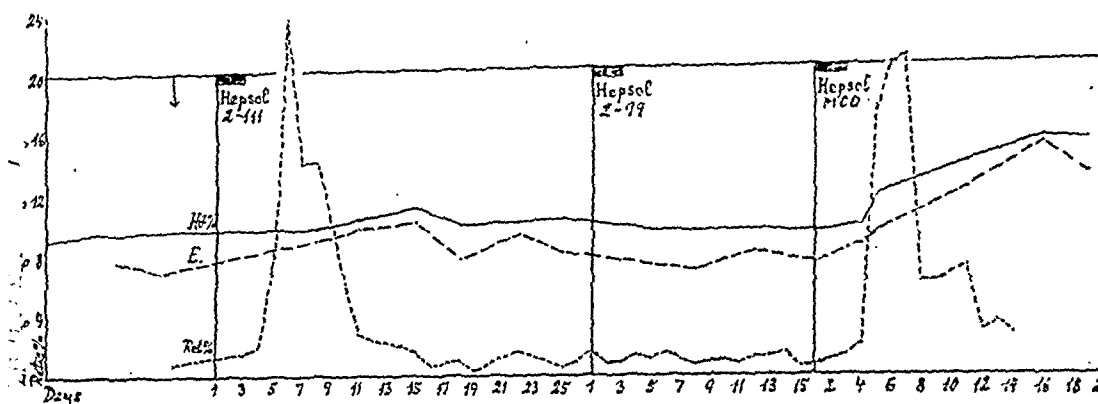


Fig. 5. (Case 5).

1) Normal reticulocyte reaction, but only a slight and transitory rise in Hb % and erythrocyte count on administration of liver extract («Hepsol 2—111») from a swine (No. 146) submitted to resection of the fundus + pylorus and later treated with nicotinic acid *parenterally*. — 2) No reaction to liver extract («Hepsol 2—99») from a swine (No. 141) submitted to resection of the fundus and pylorus and later treated with nicotinic acid *perorally*. — 3) Normal reaction to hepsol (MCO). Arrow indicates juncture of sternal puncture.

Although the patient clinically has presented a typical picture of pernicious anemia (though with early and predominant nervous phenomena), the reticulocyte reaction was only rather slight after parenteral administration of the control preparation as well as the experimental. The experimental preparation proved to be weaker than the control with regard to the effect on the hemoglobin percentage and erythrocyte count. Further, it is worth notice that a change in the dosage of the same experimental preparation again produced a reticulocyte reaction.

In another pernicious-anemic patient the same liver preparation («Hepsol 2—111», with a dosage of only 10 cm³ daily for 2 days), produces a pronounced reticulocyte reaction but only a faint transitory rise in hemoglobin percentage and erythrocyte count. This

fact confirms the above finding that the effect of the experimental preparation is weaker than that of the control.

Liver extract (»Hepsol 2—99», 10 cm³ daily for 2 days) from a swine (with an observation period of 323 days), which also had only the cardia left after the stomach resection, and which — in contrast to the preceding swine — was given nicotinic acid *perorally* for 125 days, produces no effect in a patient suffering from pernicious anemia. Immediate subsequent treatment with ordinary hepsol (MCO), in the same dosage, elicits a typical blood reaction.

From the experiments with the two preparations it is evident that *parenteral administration of nicotinic acid in stomach-resected animals which only have the cardia left, compensates the disappearance of the active antipernicious-anemic principle from the liver that is constantly reduced by total resection of the fundus*. On the other hand, *peroral administration of nicotinic acid to a pig submitted to the same operative treatment has no effect on the resulting disappearance of the active principle from the liver*.

Total Result of the Investigation.

The experiments performed have given the following results:

1) The liver extract obtained from a pig submitted to total resection of the fundus and afterwards *treated* *perorally* and *parenterally with nicotinic acid* is proved to be fully effective against pernicious anemia in a patient when given in the doses here employed. This forms a contrast to the findings in previously reported studies (1941), which showed that liver extract from total-fundus-resected *untreated* pigs completely lacks the antipernicious-anemic principle. In other words, the administration of nicotinic acid compensates the loss of active principle in the liver which normally results from resection of the fundus. Thus nicotinic acid has proved to be an important factor in the formation of the antipernicious-anemic principle in pigs.

2) From experiments with combined elective resections of the stomach, leaving only the pylorus or the cardia in the animal, together with postoperative treatment of these animals with nicotinic acid, *peroral* or *parenteral*, it is evident that the above-mentioned compensation depends entirely on the presence of the *cardia*

region together with the *parenteral* administration of nicotinic acid. Besides the fundus, then, also the cardia is of importance to the deposit (or formation) of the antipernicious-anemic principle in the liver; and in these cases the nicotinic acid effect is exerted only by way of the blood stream.

3) The liver extract obtained from the parenterally nicotinic acid-treated animals in which only the cardia is preserved appears to be of a lower potency than that of ordinary hepsol (MCO).

4) Finally, the experiments have demonstrated that in the experimental animals there is no proportionality between the active principle content of the liver and the symptoms of the endogenous pellagra produced experimentally.

Comments on the Formation of the Antipernicious-Anemic Principle.

From our experimental studies reported previously and here it is evident that the amount of active principle in the liver depends on the function of the fundus as well as of the cardia. In contrast hereto, other sections of the digestive canal, especially the pylorus and duodenum, appear to be insignificant in this respect. Besides, the experiments have established that nicotinic acid is of importance to the formation of the liver principle. Considering what significance is to be attached to these observations concerning our conception of the formation of the antipernicious-anemic principle, two questions arise: 1) the character of the demonstrated dependence, and 2) the site and way of the active principle production.

In our preceding paper the first of these questions has been discussed, and we found it most likely that total resection of the fundus affects the very formation of the active principle. It seems rational to apply the same view to the cardia. But whether the formation of the principle is greatly reduced by the resection of the stomach region concerned or entirely abolished, is another question that cannot yet be decided. For, notwithstanding the complete disappearance of the principle in the liver, the respective animals have not presented signs of pernicious-anemic changes in the blood. Furthermore, it is yet an open question whether ani-

mals are able at all to develop a state of pernicious anemia corresponding to the lesion occurring in man.

As to the second of the questions mentioned, our experimental studies have brought about the possibility of a new conception which is greatly divergent from the one prevailing so far. At the present stage of the investigations, however, the foundation for the estimation of this problem is still somewhat insufficient. The problem is partly which rôle is to be assigned to each of the two regions of the stomach in the formation of the antipernicious-anemic liver principle and hence the relation of the two regions, partly how the mechanism of the formation of the principle may conceivably take place. As to the former problem, two possibilities present themselves: 1) Either the fundus and the cardia must be functionally identical, and the cardia will thus be merely a coordinate accessory region for the fundus, or 2) the formation of the active principle must take place in two qualitatively different stages, in which the fundus probably is the primary decisive factor in the establishment of this formation, while the cardia is really more instrumental in the formation of the principle. Concerning the very mode of the formation of the antipernicious-anemic principle, from the observations made so far it seems obvious to assume that the fundus is decisive of the liberation of nicotinic acid from the food and its absorption, and that this substance then, by way of the blood stream causes the cardia (or possibly the cardia and fundus) to form the active liver principle. As yet, however, the entire question has to be left unsettled, till the results of additional experimental investigations are available.

Summary.

While, according to our previous investigations (1941), total resection of the fundus on pigs with a fairly long observation period constantly leads to complete disappearance of the antipernicious-anemic principle of the liver, an experiment reported here has shown that nicotinic acid treatment subsequent to total resection of the fundus compensates this loss of the active principle.

This compensation depends on the presence of the cardia together with parenteral administration of nicotinic acid.

In swine the formation of the active principle of the liver is ascribable exclusively to the fundus (primarily) and the cardia (secondarily), and nicotinic acid must be of importance to this process.

The experiments here reported have further opened the way for a new conception of the site and mode of the formation of the anti-pernicious-anemic principle.

References.

Dameshek & Castle: J. A. M. A. 1031, 802, 1934. — Norgaard, F.: Histological Changes in the Central Nervous System in Experimental Endogenous Gastroprival Pellagra in Swine and Dog. Einar Munksgaard, Copenhagen, 1942. — Petri, S., Bing, J., Nielsen, E. & Kjerbye Nielsen, Aa.: Nordisk Medicin 11: 2577, 1941; Acta med. Scandinav. 109: 59, 1941; Acta path. et microbiol. Scandinav. 18: 1941 (Resume). — Petri, Norgaard, Trautner & Kiær: Read at meeting of Danish Pathological Society, 14/10/42. (Acta path. et microbiol. Scandinav. 1943). — Petri, Norgaard, Trautner & Kiær: Acta med. Scandinav. 114: 184, 1943.

From the Medical Clinic of Karolinska Sjukhuset (Karolinska Hospital),
Stockholm (Professor N. Svartz)

Monosymptomatic, Isolated Riboflavin Deficiency (Ariboflavinosis) in a Human Subject.

By

PER J. WISING

(Submitted for publication October 12, 1943).

Lactoflavin, or riboflavin, as the water-soluble, yellow, green-fluorescing enzyme, one of the components of the vitamin B₂ complex, is now generally called, was first synthesized in 1935, almost simultaneously by Kuhn and Karrer. Recent research, particularly of Warburg and Theorell and their co-workers, would indicate that the biologic significance of riboflavin is due to its being an integral building stone in the Warburg yellow respiratory ferment, bound as a phosphoric acid ester to a specific protein. The mammal organism seems to be referred to food for its supply of riboflavin. The symptoms of riboflavin deficiency in animals have long been known. In 1926 Goldberger and Lillie showed that the administration of a diet deficient in riboflavin to rats caused eye changes, fissures in the angles of the mouth, glossitis and a specific dermatitis. Day and his co-workers, O'Brien, and Bourne and Pyke demonstrated that keratitis and cataract were symptoms of riboflavin deficiency in experimental animals. Day and his co-workers, El Sadr and others observed that the eye lesions, except for cataracts, disappeared when riboflavin was given. György, Copping and Dann proved that the dermatitis caused by deficiency in this enzyme could be cured only with riboflavin, not with any other factor from the B complex.

Our knowledge of the symptoms of riboflavin avitaminosis in man is due to the basic research of Sebrell and Butler published in 1938—39. They gave 18 experimental subjects a standard diet low in riboflavin content together with cod liver oil, thiamine and ascorbic and nicotinic acid. After 94 to 130 days, 10 of the subjects showed characteristic cheilitis, with first pallor, then maceration of the epithelium and fissures in each angle of the mouth, glossitis and a scaly, greasy desquamation on a slightly erythematous basis around the nasolabial folds, on the alae nasi, in the nasal vestibules and, in a few instances, on the external ears and eyelids. Four of the 8 subjects who still showed no changes on the 130th day were continued with the same diet, and after a time three of them also showed characteristic changes. In every case the skin changes disappeared within 5 to 47 days, generally within 5 to 10 days, on the peroral administration of 1 to 2 mg of riboflavin per day. If the riboflavin was stopped, the symptoms immediately returned, but disappeared again as soon as the riboflavin was given. In 1939, Oden, Oden and Sebrell published three cases of sporadic human ariboflavinosis. The typical skin changes disappeared in three, three and seven days, respectively, on the administration of 5 mg of riboflavin per os daily.

Eye lesions, resembling those observed in animal experiments, were first described in 1940 by Sydenstricker, Sebrell, Cleckley and Kruse in 47 cases of ariboflavinosis in humans. The patients complained of hypersensitivity to light, lacrimal discharge and fatigue and smarting of the eyes. The objective signs were mainly pericorneal hyperemia, sometimes progressing with vascularization of the cornea, interstitial keratitic infiltration and iritis with pigmental disorders. These eye lesions, together with any skin changes present, disappeared rapidly on the administration of synthetic riboflavin per os. In the opinion of Sydenstricker, Sebrell and co-workers, riboflavin avitaminosis is not an uncommon form of isolated, uncomplicated deficiency disease, at least in the United States.

As regards the Scandinavian literature, Meulengracht and Bichel pointed out in 1941 that patients with a Plummer-Vinson syndrome not seldom showed signs of ariboflavinosis. At any rate, they had a number of cases of this kind in which fissures at

the angles of the mouth which had resisted all earlier forms of treatment disappeared when riboflavin was given. In 1941 Lundh and Geil examined 61 patients with cheilitis aged between 62 and 89 years. Fifty of the patients also showed other signs of riboflavin deficiency in the form of eye or skin changes. Twenty-six of 39 examined cases had achylia, 7 hypochylia and 4 normochylia. The cheilitis disappeared in over 90 per cent of the cases on the administration of 1 to 15 mg of riboflavin daily, by mouth or in an intramuscular injection.

Experience up to the present would indicate that the first signs of riboflavin deficiency in humans are eye lesions and cheilitis. The peculiar, desquamating, seborrheic, eczematous changes in the skin of the nasolabial fold generally occur later. As, however, I have observed a case of typical eczema of the nasal angle with no other signs of ariboflavinosis which recovered promptly on the administration of riboflavin, I thought it might be well to give a brief report.

Case Report

The patient was a 30-year-old cleaning woman, R. G. I. N., employed at the Karolinska Hospital in Stockholm. Apart from occasional colds, she had always been healthy.

Sometime in the beginning of 1941, she noted for the first time eczematous lesions on either side of her nose. She consulted a physician and was given an ointment, which had no effect, however, on the eczema. During the summer, the lesions disappeared spontaneously. In November 1941 lesions of the same type developed at the same place as before and gradually increased in size. She again consulted a physician and this time was given cod liver oil, which had no effect. She was then given yeast (Beveran tablets) whereupon the eczema disappeared entirely in two weeks. In November of 1942 the lesions again recurred in the same place and continuously increased during the following months. The patient said that she had never had any gastritis or gastro-intestinal troubles, and she was never constipated. She had never been troubled by dysphagia, glossitis or fissure at the angles of her mouth, nor by hypersensitivity to light, smarting in her eyes or other kinds of eye trouble. She had never had trouble with sleeping, paresthesias, vertigo or dyspnea on movement. Since 1940 she had eaten the standard hospital food, containing quite sufficient vitamins. She drank between 200 and 500 cm³ of milk per day. The war rationing had allowed 250 g of butter per week after December 1940, and from September 1941 to September 1942 one egg per week and from September 1942 to March 1943, half an egg per week and from then on one egg per week on the ave-



Fig. 1. Eczema in the nasolabial folds in a case of ariboflavinosis. The patient's appearance on May 4, 1943.

rage. The other employees of the hospital who ate the same food have not shown similar or any other deficiency symptom.

Examination on Feb. 1, 1943 showed the patient to be in good general condition. On either side of the nose were efflorescences covered with greasy scales, partly crusted on the right side. When the desquamations were dried off an erythematous foundation was revealed (fig. 1). No other skin lesions were present. The nails showed slight longitudinal ridging and occasional white spots, but they were not markedly lacking in lustre, brittle or soft. The lips were normal. There were no fissures at the angles of the mouth. The tongue and gums were normal. Physical examination revealed nothing abnormal in the internal organs. Fluoroscopy showed normal heart and lungs. The electrocardiogram was normal. Examination of the eyes (Dr. G. Karpe) revealed normal vision, normal conjunctivae, sclerae and corneae, no pericorneal hyperemia, no keratitic infiltration, and otherwise normal mediae, and normal eyegrounds.

Laboratory studies of the blood showed: Hemoglobin 88 per cent; red blood corpuscles 4,600,000; white blood corpuscles 9,400; Differential count normal; Sedimentation rate 6 mm in one hour; 0.15 mg of iron, 10.4 mg of calcium, 2 mg of phosphorus and 1.19 mg of pyruvic acid (fasting value at rest) per hundred milliliters; negativ reaction to direct van den Bergh test, trace on indirect test; bilirubin 0.7 mg per hundred milliliters; Meulengracht index 1/7; phosphatase 3 units; citric acid 21 γ per milliliter; cholesterol 169 mg per hundred milliliters; Takata's test negative. Examination of the gastric contents showed achylia refractory to histamine. The urine contained no albumin, reducing substance or pathologic components; the Hammarsten and Harrison reactions were negative; the hippuric acid test according to Quick showed 74 % of the normal excretion.



Fig. 2. The patient's appearance on May 10, 1943, after receiving 1 mg of riboflavin intravenously every day since May 4, 1943.

Because of the possibility of the skin lesions being due to isolated riboflavin deficiency, on March 18 the patient was started on 2 mg of synthetic riboflavin intravenously per day, the diet being the same otherwise. Five days later the lesions had entirely disappeared and the medication was discontinued. Two weeks later slight typical lesions were again noticed at the old sites and during the next two weeks continuously increased. The patient was then from April 10 given 7500 I. U. of vitamin A, 1800 I.U. of vitamin D in the form of cod liver oil (Decamin dragées), 12 mg of thiamine hydrochloride, 200 mg of nicotinic acid amide and 200 mg of ascorbic acid + citrin (Tabl. ac. ascorb. comp., Pharmaconomia Suecica), all per os per day. The nasolabial eczema continued to progress day by day. On May 4, the patient looked as in figure 1. On the same day, riboflavin was again administered, 1 mg intravenously per day. Six days later, on May 10, the facial skin was again normal (fig. 2). Since May 12 she has been taking yeast tablets by mouth, but now and then she has to add synthetic riboflavin for a few days too keep the skin lesions away. (Oct. 1943).

There seems to be no doubt that the skin lesions in this case were caused by riboflavin avitaminosis. They had the appearance and situation which Sebrell and Butler and others describe as typical of the condition. They did not improve on the simultaneous administration of cod liver oil, thiamine hydrochloride, nicotinic acid and ascorbic acid, but disappeared promptly on the administration of synthetic riboflavin, and returned when the latter medicine was stopped. There was no cause to assume that the patient's diet was deficient in riboflavin, but as she showed

achylia refractory to histamine, the deficiency symptoms probably may have been caused by a disorder in absorption. The case shows that riboflavin avitaminosis may be manifested only in eczema at the nasal angles without simultaneous eye symptoms or cheilitis.

Summary.

A thirty-year-old otherwise healthy woman living on a diet containing apparently sufficient riboflavin had typical eczema of the nasolabial folds as the only sign of isolated riboflavin avitaminosis. The skin lesions did not respond to the administration of other vitamin compounds, but disappeared promptly when she was given synthetic riboflavin. They recurred rapidly when she stopped taking the riboflavin, and again disappeared immediately it was re-administered. The patient had achylia refractory to histamine and thus the deficiency was probably attributable to defective absorption.

References.

- Bourne, M. C. & Pyke, M. A.: *Biochem. J.* 1935, 29, 1865. — Day, P. L. & collab. cit. by Sydenstricker et al. — El Sadr, M. M.: *Chem. & Industry* 1939, 58, 1020. — Goldberger, J. & Lillie, R. D.: *Pub. Health Rep.* 1926, 41, 1025. — Lundh, B. & Geill, T.: *Nord. Med.* 1941, 12, 3547. — Lundh, B. & Frandsen, H.: *Acta ophthalmol.* 1941, 19, 331. — Meulengracht, E. & Bichel, J.: *Nord. Med.* 1941, 2, 132. — O'Brien, C. S.: *Arch. Ophth.* 1932, 8, 880. — Oden, J. W., Oden, L. H. & Sebrell, W. H.: *Pub. Health Rep.* 1939, 54, 790. — Sebrell, W. H. & Butler, R. E.: *Pub. Health Rep.* 1938, 53, 2282. — Sebrell, W. H. & Butler, R. E.: *Pub. Health Rep.* 1939, 54, 2121. — Stepp, W. J., Kühnau, J. & Schroeder, H.: *Die Vitamine und ihre klinische Anwendung.* Enke, Stuttgart, 1939. — Sydenstricker, V. P., Sebrell, W. H., Cleckley, H. M. & Kruse, H. D.: *J. A. M. A.* 1940, 114: II, 2437. — (Copping, Dann, György, Karrer, Kuhn, Warburg, Theorell cited by Stepp et al.)
-

Über die rheumatische Mesarteriitis pulmonalis.

Von

PEKKA BRUMMER.

(Bei der Redaktion am 1 Oktober 1943 eingegangen).

Wie Kugel und Epstein (1928), Gray und Aitken (1929) sowie Chiari (1930) pathologisch-anatomisch festgestellt haben, sind im Zusammenhang mit Infektionskrankheiten neben Myokarditis entzündliche Veränderungen auch in der Wand der Arteria pulmonalis anzutreffen. Diese Prozesse treten vorwiegend in der Media auf und entsprechen pathologisch-anatomisch den bei rheumatischer Mesoarthritis vorkommenden.

Da die infolge Mesarteriitis geschädigte Gefässwand nicht ebenso gut wie eine ungeschädigte dem in kleinen Kreislauf herrschenden Druck widerstehen kann, tritt leicht eine Erweiterung der Art. pulmonalis ein. Wenn diese Erweiterung grösser ist und besonders wenn sie die unmittelbare Umgebung des Pulmonalostiums betrifft, werden die Pulmonalklappen schlussunfähig und es entsteht die von Pawiński (1894) und später u. a. von Scherf (1930) beschriebene, relative Pulmonalinsuffizienz. In einigen wenigen Fällen kann die Erweiterung auch zur Entstehung eines Pulmonalaneurysma führen.

Diese Veränderungen entwickeln sich leichter, wenn der Druck im kleinen Kreislauf zugleich gesteigert ist, denn die Drucksteigerung kann schon allein eine Erweiterung der Pulmonalarterie verursachen. Gewöhnlich vorkommen entzündliche Wandschädigungen der Art. pulmonalis und gesteigerter Pulmonaldruck gleichzeitig bei rheumatischen Mitralfehlern; im Zusammenhang mit diesen ist auch das Bild der relativen Pulmonalinsuffizienz eigentlich bekannt.

Die Erweiterung der Pulmonalarterie führt klinisch zu einer Akzentuierung des zweiten Pulmonaltons sowie oft zur Entstehung eines systolischen Geräusches über der Pulmonalis. Letzteres entsteht nach Scherf dadurch, dass bei Erweiterung der Art. pulmonalis das Pulmonalostium unverändert bleibt oder sich nur wenig vergrößert und dadurch verhältnismässig zu eng bleibt, was zu relativer Stenose führt. Typisch für relative Pulmonalinsuffizienz ist ein diastolisches Geräusch über der Pulmonalis. Röntgenologisch ist eine schwächere oder stärkere Vorwölbung des Pulmonalbogens festzustellen, und in diesem wie auch in den Hilusschatten, besonders wenn es sich um Pulmonalinsuffizienz handelt, eine lebhaftere Pulsation anzutreffen.

Trotzdem die Mesarteriitis pulmonalis pathologisch-anatomisch verhältnismässig lange bekannt gewesen ist, hat sie klinisch nur geringe Beachtung gefunden, denn abgesehen von ihrem Anteil an der Entstehung der im Zusammenhang mit Mitralfehlern auftretenden relativen Pulmonalinsuffizienz bieten zwei von mir veröffentlichte, bei Pneumonie angetroffene typische Fälle (Brummer, 1941) die einzige von mir im Schrifttum vorgefundene Beschreibung dieser Krankheit.

Da die Wandschädigungen der Art. pulmonalis nur einen Teil der allgemeinen Myokarditis ausmachen, wäre zu erwarten, dass sie im allgemeinen vorkämen bei Krankheiten, bei denen entzündliche Veränderungen im Herzmuskel gewöhnlich sind. Auf ihr Auftreten im Zusammenhang mit Pneumonie ist bereits oben hingewiesen worden; im folgenden soll die Häufigkeit von Mesarteriitis pulmonalis bei an rheumatischer Infektion Erkrankten verfolgt werden.

Material.

Die Untersuchungen sind an Krankenhausmaterial ausgeführt worden; ich habe Gelegenheit gehabt, alle Fälle selbst sowohl klinisch als auch röntgenologisch zu verfolgen.

Das eigentliche Material umfasst 77 an rheumatischer Infektion Erkrankte. Von ihm sind alle Fälle ausgeschlossen worden, bei denen entweder früher oder während der gegenwärtigen Krankheit sich ein klinisch feststellbarer Klappenfehler entwickelt hat. Zeitweiliges Fieber ist bei 55 dieser 77 Fälle aufgetreten. Die Blut-

senkung ist bei allen beschleunigt, bei 49 von ihnen auf über 50 mm/1 Std., Arthralgie ist bei allen vorgekommen, eine objektiv festgestellte Schwellung in den Gelenken wiederum ist bei 62 Fällen angetroffen worden. Die Dauer der Krankheit hat zwischen einem Monat und einem Jahr geschwankt und durchschnittlich 5 Mon. betragen.

Ferner gehören zu dem Material 70 Fälle, in denen die Patienten nach anamnestischen Angaben zuvor an Gelenkrheumatismus erkrankt waren, obgleich sie diesmal wegen anderer Krankheiten behandelt worden sind. Seit der Polyarthrits der Patienten ist eine Zeit von einem halben Jahr bis zu zwanzig Jahren oder durchschnittlich 5.5 Jahren verstrichen. Bei etwa der Hälfte der Fälle sind seit der Krankheit höchstens 3 Jahre und bei etwa $\frac{2}{3}$ höchstens 5 Jahre vergangen.

Da die Beurteilung der aufgetretenen klinischen und röntgenologischen Pulmonalveränderungen, vorwiegend die Entscheidung, wann der zweite Pulmonalton als pathologisch akzentuiert zu betrachten sei, in Grenzfällen schwer und von der subjektiven Auffassung des Verfassers abhängig ist, gehört zum Material neben Gelenkrheumatismusfällen und ihren Folgezuständen ein auf gleichen Grundlagen beurteiltes Vergleichsmaterial, das geeignet ist, die objektive Beurteilung der Bedeutung der festgestellten Veränderungen zu erleichtern.

Das Vergleichsmaterial umfasst 200 Fälle, und zwar ohne Wahl alle Patienten ausser den an Gelenkrheumatismus, Myokarditis und Pneumonie Erkrankten. Von den wichtigsten der in dieser Gruppe auftretenden Krankheiten seien folgende genannt: verschiedene leichte akute Infektionen bei 46 Patienten, epidemische Hepatitis bei 23, Pleuritis bei 13, Malaria bei 13 und Nephritis bei 6. Wegen Magenkrankheiten sind 22 Patienten behandelt worden, an Lungenasthma sind 4 und an Lungenemphysem 5 erkrankt gewesen. Der Blutdruck ist bei 4 Patienten gesteigert gewesen. Nervöse Herzbeschwerden haben in 10 Fällen und Neurasthenie in 12 die Hauptkrankheit ausgemacht.

Die Verteilung des Materials nach dem Alter geht aus Tabelle 1 hervor.

Wie aus der Tabelle ersichtlich, besteht der Hauptteil des Materials aus 18—35jährigen. Die Gelenkrheumatismusfälle sind von durchschnittlich etwas jüngerem Alter, wie auch zu erwarten.

Tabelle I.

Die Verteilung der Materials nach dem Alter.

	Alter in Jahren								
	18—20	21—23	24—26	27—29	30—32	33—35	36—38	39—41	42<
Polyarthritismaterial .	38	24	19	16	19	18	7	5	1
Vergleichsmaterial .	35	25	32	27	32	18	15	9	7

Der Unterschied ist jedoch zu gering, um von praktischer Bedeutung zu sein.

Klinische Befunde.

Die bei der verschiedenen Gruppen des Materials festgestellten auskultatorischen und röntgenologischen Pulmonalveränderungen gehen in den Hauptpunkten aus Tabelle 2 hervor. Bei Betrachtung der Ergebnisse hat man sich daran zu erinnern, dass von den Geräuschen nur diejenigen berücksichtigt worden sind, die entweder ausschliesslich oder am deutlichsten über der Pulmonalis zu hören gewesen sind.

Im eigentlichen Gelenkrheumatismusmaterial sind 74 % auskultatorische, oft allerdings schwache Pulmonalveränderungen festgestellt worden; bei diesen allen ist der zweite Pulmonalton deutlicher als gewöhnlich akzentuiert gewesen, bei etwa $\frac{3}{4}$ oder etwas mehr als der Hälfte vom ganzen Material hat sich ausserdem ein systolisches Geräusch über der Pulmonalis vernehmen lassen, ein diastolisches Geräusch ist nur bei 10 % festgestellt worden. Röntgenologische Pulmonalveränderungen sind bei Durchleuchtung bei fast der Hälfte wahrnehmbar gewesen; bei dem grössten Teil dieser Fälle hat im vertikalen und rechten schrägen Durchmesser eine Vorwölbung des Pulmonalbogens und meistens ausserdem darin lebhafte Pulsation beobachtet werden können; in einigen Fällen haben sich die festgestellten Beobachtungen nur auf die gesteigerte Pulsation im Pulmonalbogen beschränkt. In den Fällen, in denen röntgenologische Veränderungen aufgetreten sind, haben sich die

Tabelle II.

Festgestellte auskultatorische und röntgenologische Pulmonalveränderungen.

	Polyarthriti- fälle		Folge- zustände von Polyarthrit.		Vergleichs- material	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
<i>Auskultatorische Veränderungen</i>						
Insgesamt Veränderungen	57	74	30	43	19	9.5
Der zweite Pulmonalton akzen- tuert	57	74	28	40	19	9.5
Systolisches Geräusch über der Pulmonalis	42	55	18	26	11	5.5
Diastolische Geräusch über der Pulmonalis	8	10	—	—	—	—
<i>Röntgenologische Veränderungen</i>						
Insgesamt Veränderungen	34	44	12	17	7	3.5
Pulmonalbogen vorgewölbt ..	29	38	10	14	5	2.5
Lebhaftere Pulsation im Pulmo- nalbogen	30	39	11	16	7	3.5

auskultatorischen deutlicher gezeigt. Auch der Pulmonalbogen aller der Patienten, bei denen ein diastolisches Geräusch hörbar gewesen ist, hat eine Vorwölbung aufgewiesen.

Nimmt man die Höhe des Senkungswertes als Massstab für die Schwere der Krankheit, so sind die Veränderungen unverkennbar allgemeiner in den Fällen, in denen der Senkungswert über 50 mm/l Std. ausgemacht hat, denn in dieser Gruppe sind bei 43 von 49 Fällen auskultatorische Veränderungen angetroffen worden; ist die Senkung während der Krankheit nicht auf diesen Betrag beschleunigt, so ist das entsprechende Verhältnis 14 von 28. Zwischen den febrilen und den während der ganzen Zeit afebril gebliebenen Fällen besteht dagegen kein Unterschied, denn unter ersteren sind bei 41 von 55 und unter letzteren bei 15 von 22 auskultatorische Veränderungen anzutreffen gewesen. Wie auch zu erwarten, ist das Alter des Patienten in gewissem Masse von Einfluss auf das Auftreten der festgestellten Veränderungen; so sind unter den unter 26jährigen bei 33 von 40 und unter den über 26jährigen bei 24 von 37 auskultatorische Veränderungen wahrgenommen worden.

An auskultatorischen Veränderungen ist, wie man hat feststellen können, eine Akzentuierung des zweiten Pulmonaltons in 36 Fällen während der Krankheit hervorgetreten; in 16 Fällen ist sie bei klinischer Besserung der Krankheit wieder verschwunden, so dass sie, als der Patient das Krankenhaus verliess, nur bei 41 Kranken oder 58 % vorgekommen ist. In 18 Fällen ist der zweite Pulmonalton während der ganzen Zeit des Aufenthaltes im Krankenhaus akzentuiert gewesen, bei einem grossen Teil auch dieser Patienten ist das jedoch wahrscheinlich durch die Krankheit verursacht gewesen, denn oft ist seit Beginn der Krankheit bis zu einem Monat vergangen, bevor eine genaue Herzuntersuchung ausgeführt worden ist. Ein systolisches Geräusch ist bei 30 Patienten erst während der Krankheit aufgetreten und ebenfalls in 30 Fällen oder bei 39 % nach Heilung der Krankheit ständig verblieben. Ein diastolisches Geräusch ist in 6 Fällen zweifellos durch die Krankheit bewirkt worden, in 5 ist es während der Genesung geschwunden. Röntgenologische Veränderungen haben sich, wie festgestellt, in 19 Fällen im Verlaufe der Krankheit entwickelt, in 13 haben sie mit der Krankheit aufgehört, so dass in 21 oder bei 27 % bleibende Veränderungen anzutreffen sind. In 10 Fällen sind die röntgenologischen Veränderungen konstant gewesen, die erste Röntgenuntersuchung ist jedoch meistens mehrere Monate nach Beginn der Krankheit ausgeführt worden. Als Zusammenfassung kann also festgestellt werden, dass bei der Entlassung der Patienten aus dem Krankenhaus die Häufigkeit der auskultatorischen Veränderungen von 74 % auf 58 % und die der röntgenologischen von 44 % auf 27 % abgenommen hat.

Neben den Pulmonalveränderungen sind in vielen Fällen auskultatorische, röntgenologische und elektrographische Zeichen von allgemeiner Myokarditis festgestellt worden.

Unter den zuvor an Gelenkrheumatismus Erkrankten treten nach Tabelle 2 bei 43 % auskultatorische und bei 17 % röntgenologische Veränderungen auf. Bei den Fällen, in denen seit der Krankheit weniger als 3 Jahre vergangen sind, haben sich erstere unter 38 Patienten bei 22 und letztere bei 11 gezeigt. Ist seit der Krankheit längere Zeit verstrichen, so ist das entsprechende Verhältnis 8 und 1 von 32, so dass also die Veränderungen immer seltener werden, je längere Zeit der Krankheit vergangen ist.

Im Vergleichsmaterial ist eine Akzentuierung des zweiten Pul-

monaltons in 19 von 200 Fällen festzustellen, ein systolisches Geräusch ist etwas seltener. Unter diesen ist in 1 Fall offenbar die Lungenemphysem des Patienten der Anlass zu den Veränderungen gewesen; 3 Patienten sind früher an Pneumonie und 1 an Myokarditis erkrankt gewesen, so dass es sich bei ihnen um den Folgezustand einer alten Mesarteriitis handeln kann. Eine interessante Gruppe bilden 5 Fälle, in denen die auskultatorischen Veränderungen bei an epidemischer Hepatitis Erkrankten auftreten. In Betracht der Anzahl der Hepatitisfälle (23) im Material wirkt die Häufigkeit der Veränderungen in der Gruppe grösser, als reiner Zufall verursachen könnte, so dass es möglich ist, dass auch bei Hepatitiskranken durch Entzündung bedingte Veränderungen in der Pulmonalarterie anzutreffen sind; die Frage erfordert jedoch an einem umfangreicheren Material ausgeführte Beobachtungen, um entschieden werden zu können. Bei den restlichen 9 Fällen ergab sich keine den obigen ähnliche Möglichkeit, die auskultatorischen Veränderungen zu erklären; unter diesen fanden sich 4 junge, unter 20jährige Astheniker, deren Pulmonalveränderungen offenbar gleicherweise einzuschätzen sind wie die von Kindern, bei denen Akzentuierung des zweiten Pulmonaltons und systolisches Geräusch bei der Pulmonalis geradezu physiologisch sind. — Röntgenologische Veränderungen treten im Vergleichsmaterial bei nur etwa 3 % auf.

Besprechung der Ergebnisse.

Nach den Ergebnissen ist es klar, dass im Zusammenhang mit rheumatischer Polyarthrits allgemein auskultatorische und röntgenologische Pulmonalveränderungen anzutreffen sind. Unter diesen Veränderungen, die in vielen Fällen allerdings gering sind, ist die Akzentuierung des zweiten Pulmonaltons am häufigsten; etwas seltener ist bei den Pulmonalklappen ein systolisches Geräusch sowie im Pulmonalbogen röntgenologische Veränderungen anzutreffen; dagegen tritt ein auf Pulmonalinsuffizienz hinweisendes diastolisches Geräusch nur bei einem kleinen Teil des Materials auf. Diese Veränderungen schwinden teilweise bei der Genesung; bei einem beträchtlichen Teil der Patienten lassen sie sich jedoch auch noch lange nach der Krankheit feststellen, obgleich ihre Häufigkeit mit der Zeit allmählich deutlich abnimmt.

Dass diese Veränderungen wirklich als durch rheumatische Infektion hervorgerufen zu gelten haben, wird durch ihre im Verhältnis zum Vergleichsmaterial um ein Vielfaches grössere Häufigkeit wie auch dadurch bezeugt, dass sie wie in den meisten Fällen nachgewiesen, während der Krankheit entstanden sind.

Was die Ätiologie dieser Veränderungen angeht, so kann der Anteil etwaiger rheumatischer Pulmonalklappenfehler ohne weiteres wegen ihrer Seltenheit unberücksichtigt bleiben, denn z. B. unter den 897 von Weckerle obduzierten Endokarditisfällen wurden nur bei 1.6 % Veränderungen in den Pulmonalklappen festgestellt, und nur bei 0.6 % traten sie ausschliesslich in den Pulmonalklappen auf.

Als einzig möglicher ätiologischer Faktor bleibt somit neben einer entzündlichen Wandschädigung der Pulmonalarterie ein gesteigerter Druck im kleinen Kreislauf. Da die Patienten keine Lungenkrankheiten aufwiesen, können die Ursache des letzteren wohl nur Mitralfehler oder schwere, auf die linke Kammer beschränkte myokarditische Veränderungen und durch sie veranlasste Linksinsuffizienz in Betracht gezogen werden. Doch kommt keine der beiden Möglichkeiten bei meinem Material in Frage, denn wie oben angeführt, sind auch alle zweifelhaften Mitralfehlerfälle von meinem Material ausgeschlossen und die entzündlichen Myokardschaden veranlassen wie bekannt nur selten Linksinsuffizienz.

Somit kann es als ziemlich sicher gelten, dass die festgestellten auskultatorischen und röntgenologischen Veränderungen durch entzündliche Prozesse in der Media der Pulmonalarterie und die durch sie entstandene Erweiterung der Arterie verursacht sind. Diese Erweiterung ist meistens jedoch verhältnismässig gering gewesen, so dass sich nur in wenigen Fällen eine vorübergehende relative Pulmonalinsuffizienz entwickelt hat. Die Veränderungen bleiben in vielen Fällen auch nach der Krankheit noch jahrelang bestehen. Im Vergleich zu entsprechenden, im Zusammenhang mit Pneumonie anzutreffenden Veränderungen sind die bei rheumatischer Infektion auftretenden schwächer ausgeprägt, was auch zu verstehen ist, da bei Pneumonie teilweise die durch den erschweren Lungenkreislauf verursachte Steigerung des Pulmonaldruckes gewiss als weiterer Faktor wirkt. Da die Mesarteriitis pulmonalis nur einen Teil der allgemeinen Myokarditis ausmacht, kann man erwarten, dass sie auch im Zusammenhang mit andere Infektions-

krankheiten auftreten; einen interessanten Hinweis in diese Richtung geben die Hepatitisfälle des Vergleichsmaterials.

Die festgestellten Veränderungen sind nicht von grosser funktioneller klinischer Bedeutung, wohl aber sind sie *diagnostisch* von Wichtigkeit.

Da die Mesarteriitis pulmonalis eine verhältnismässig leicht auskultatorisch und röntgenologisch erkennbare Teilkrankheit der allgemeinen Myokarditis ausmacht, erleichtert sie deren Diagnose vorwiegend in den Fällen, in denen die Diagnose mit einfachen klinischen Hilfsmitteln auszuführen ist.

Differentialdiagnostisch ist die Kenntnis des Krankheitsbildes der Mesartriitis pulmonalis besonders in unsicheren Mitralfehlerfällen wichtig. Besonders bei Myokarditis kann das Zusammenreffen von der durch Mesartriitis verursachten Akzentuierung des zweiten Pulmonaltons mit einem an der Spitze oft hörbaren, systolischen Geräusch leicht zur Fehldiagnose eines beginnenden Mitralfehlers führen.

Als *Zusammenfassung* der obigen Ausführungen kann festgestellt werden, dass bei an rheumatischer Infektion Erkrankten oft auskultatorische Pulmonalveränderungen anzutreffen sind, und zwar eine Akzentuierung des zweiten Pulmonaltons sowie ein systolisches und bisweilen ein diastolisches Geräusch über der Pulmonalis; ausserdem kann dabei in vielen Fällen röntgenologisch eine Vorwölbung des Pulmonalbogens und in ihm eine lebhafte Pulsation festgestellt werden. Die Veränderungen sind teils schnell vorübergehend, teils bleiben sie nach der Genesung bestehen, doch verschwinden sie allmählich im Laufe der Jahre.

Nach Verfassers Ansicht beruhen diese Veränderungen auf den von Kugel und Epstein usw. pathologisch-anatomisch festgestellten, mit Myokarditis anzutreffenden, entzündlichen Veränderungen in der Media der Arteria pulmonalis und auf einer dadurch bedingten Erweiterung derselben.

Da diese Mesarteriitis pulmonalis nur einen Teil der allgemeinen Myokarditis ausmacht, erleichtert sie deren Diagnose; ausserdem ist die Kenntnis dieses Krankheitsbildes vorwiegend bei beginnenden rheumatischen Mitralfehlern differentialdiagnostisch wichtig.

Schrifttum.

Brummer, P.: Duodecim 1941: 574. — Chiari, H.: Klin. Wschr. 1930: 1862. — Chiari, H.: Beitr. path. Anat. 1932: 88: 1. — Gray, S. H. und Aitken, L.: Arch. path. (Am.) 1929: 8: 451. — Kugel, M. A. und Epstein, E. Z.: Arch. Path. (Am.) 1928: 6: 247. — Pawlowski, J.: Dtsch. Arch. klin. Med. 1894: 52: 519. — Scherf, D.: Klin. Wschr. 1930: 868. — Weckerle, zit. n. Holst, P. F.: Faber usw. Lærobok i intern Medicin. København: 1928: II: 410.

(From the medical clinic of the Karolinska sjukhuset, Stockholm. Head: Professor N. Svartz.)

Treatment of Undulant Fever with Sulphapyridine.

By

S.-G. SJÖBERG, Stockholm.

(Submitted for publication November 1, 1943).

Chemotherapy in brucellosis is not new. Already long before the discovery of the sulphonamides attempts had been made with chemotherapy in different forms and with a very varying success. Especially gold-, silver-, arsenic- and bismuth preparations had thereby been used. After the sulphonamide therapy had been introduced, attempts have been made with sulphanilamide as well as sulphapyridine and sulphathiazole.

A fairly numerous literature is at hand concerning the effect of the sulphonamide preparations on *Brucella* in vitro and in vivo. Summarily may be said that most investigators are of the same opinion that sulphanilamide has a true bactericide and bacteriostatic effect; on the contrary varies the opinion as to its effect in vivo (on infected Guinea-pigs). Nevertheless seems in most cases the content of bacteria in the spleen to be less in treated animals than in the animals used for control (sometimes a totally sterile spleen is found).

As to the effect of the sulphonamides on brucellosis in man a lot of communications are present mostly concerning one or some few cases. From these communications it is evident that a decrease of temperature in connection with the therapy is often attained and in several cases even a persistent apyrexia. Neumann had 16 recovered cases of 20 cases of melitensis, treated with sulphanilamide. Debono had 6 feverless ones (of which 3 had recidivations)

out of 25 cases of melitensis Jersild has procured informations about 173 danish cases of undulant fever, treated with sulphanilamide, of which 38 per cent became persistently feverless within a fortnight. He concludes that the effect of sulphanilamide on undulant fever is still difficult to value, that the therapy of sulphanilamide is at any rate far from unfailing, but anyhow advisable as long as no better remedy is to be had.

The communications about therapeutic experiments with sulphapyridine and sulphathiazole are considerably more sparse, though stray cases with opportune result are mentioned.

At the medical clinic of the Karolinska sjukhuset three cases of serologically verified undulant fever (*Morbus Bang*) have been nursed, which all have been treated with sulphapyridine.

Case 1. Male, 38 years old, who on admission had an undulant fever since one week. No reliable effect of sulphanilamide. A great fall of temperature was on the contrary obtained by sulphapyridine in pneumonia dose, which nevertheless had to be stopped because of malaise. At a new attempt a quick fall of temperature and a rapidly entering feverlessness. No recidivation after the discharge. The patient continued at home with sulphapyridine in decreasing doses for 1 month.

Case 2. Male, 45 years old, who on admission had an undulant fever since 1 month. Sulphapyridine in pneumonia dose procures a temperature fall, but is dismissed (malaise). A new attempt is followed by a slow decrease of temperature. After his discharge from the hospital the patient is feverless; no recidivation.

Case 3. Male, 48 years old, with an undulant fever since 3 weeks on admission. Sulphapyridine in pneumonia dose procures a hasty fall of temperature. The patient continued for about 6 weeks with sulphapyridine in small doses (two grammes, later on one gramme a day). No recidivation.

Summary.

The author mentions earlier attempts with sulphonamide therapy in brucellosis and relates after that 3 cases of undulant fever, which have been treated with sulphapyridine and soon become lastingly feverless. A remarkably rapid fall of temperature has been observed in two of the cases (1 and 3). On account of the occurring recidivation of fever in two of the cases (1 and 2) after only a short treatment with sulphapyridine, a prolonged medication with slowly reduced doses seems to be recommendable.

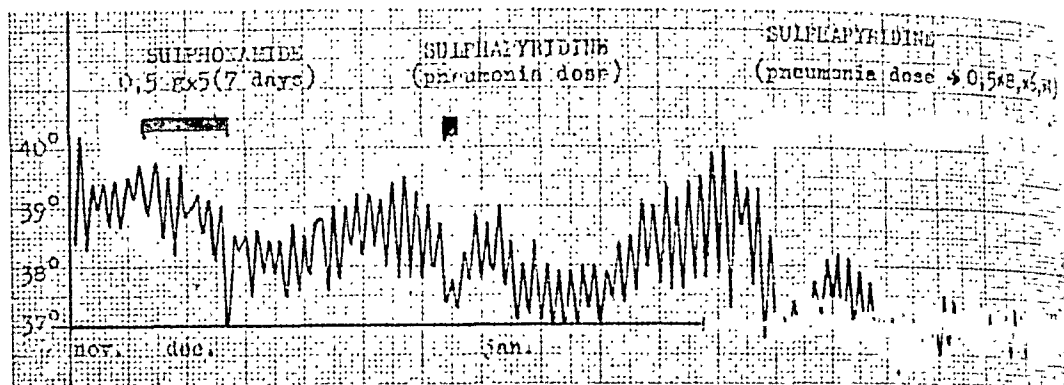


Fig. 1.

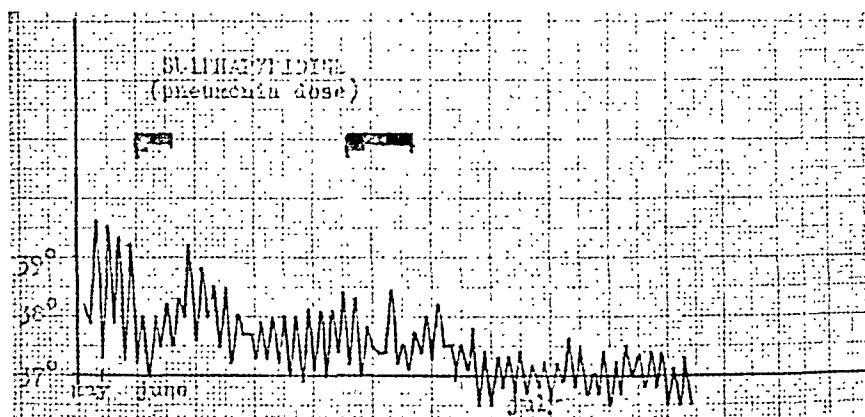


Fig. 2.

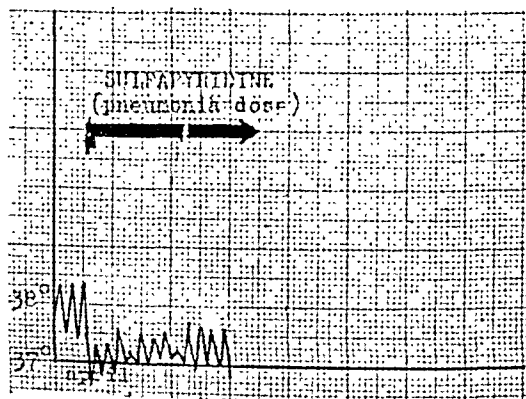


Fig. 3.

Literature.

Ahringsmann: Münch. Med. Wchschr. 1937: 84: p. 1778. — André: Sv. Läk. Tidningen 1941: 38: p. 540. — Bartels: New Engl. Med. J. 1938: 219: p. 988. — Berger & Schnetz: Med. Klin. 1937: 33: p. 594. — Bickel & Bandelier: Rev. méd. suisse rom. 1941: 61: p. 492. — Bonanno: Riforma med. 1941: 57: p. 93. — Blumgart: J. A. M. A. 1938: 111: p. 521. — Britton: Brit. J. Exp. Path. 1938: 19: p. 140. — Chinn: Ann. Int. Med. 1940: 14: p. 921. — Debono: B. M. J. 1939: 1: p. 326. — Francis: Lancet 1938: 1: p. 496. — Groves: Lyon méd. 1936: 158: p. 615. — Hamann & Huddleson: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 1939: 42: p. 555. — Jersild: Diagn. & terap. Problemer ved Febris undulans, Munksgaard, Kbn 1942. — King & Lucas: J. Lab. & Clin. Med. 1941: 26: p. 616. — Menefee & Poston: Am. J. Med. Sc. 1939: 197: p. 646. — Neumann: B. M. J. 1938: 2: p. 342. — Petzetakis: D. M. W. 1938: 64: p. 1147. — Richardson: Lancet 1938: 64: p. 1147. — Sjöberg: Nord. Med. 1939: 3: p. 2205. — Suchier: Fortschr. d. Ther. 1937: 13: p. 305. — Tatlow: B. M. J. 1940: 1: p. 1056. — Taugny: Bull. Soc. Path. Exot. 1938: 31: p. 360. — Toone & Jenkins: South. Med. J. 1938: 31: p. 47. — Traut & Logan: J. A. M. A. 1938: 111: p. 1092. — Welch & Wentworth: J. A. M. A. 1938: 111: p. 226. — Wilson: B. M. J. 1940: 1: p. 47.

(From the Radiumstation and the University Institute of pathological anatomy, Copenhagen.)

Ulcerative colitis after X-ray treatment for cancer of uterus.

By

J. ENGELBRETH-HOLM.

(Submitted for publication September 23, 1943).

Among 100 autopsied cases of carcinoma of cervix in the Radium Station, Copenhagen, in the period of 1939—1943, the writer has had occasion to observe four in which death was due to ulcerative colitis that developed after institution of X-ray treatment.

As these cases appear to throw some light on the mechanism of development in such forms of colitis, it will be appropriate to report them here.

Case 1.

Woman, aged 73. (Reg. No. 21378).

Two years before admission, carcinoma of the left breast, which was amputated. Otherwise past history of good health, especially absence of gastro-intestinal symptoms. Now she was admitted for carcinoma of the cervix, stage III, with a large infiltration on the anterior aspect of the sacrum. Rectum not involved.

Palliative X-ray treatment was given, altogether 4800 r through two anterior, two lateral and four posterior pelvic fields. The entire period of treatment was 36 days.

On the day after discontinuance of the treatment, the patient suddenly had diarrhea, with 10—12 thin stools. She was given opium, but the diarrhea persisted, and fever set in (38—39°). She kept passing 2—4 stinking

stools with an admixture of pus daily. Her condition was getting worse rapidly, and abdominal pain set in; decubitus appeared, and the patient died one month after the onset of symptoms.

Autopsy (143/39) revealed an ovoid *cancer of the cervix* (2×3 cm) which did not involve the surrounding tissues, in particular not the rectum. In addition, the *colon* presented some very pronounced changes throughout. The entire wall was greatly thickened and surrounded by firmly infiltrative masses of connective tissue which fastened it to the surroundings. The wall measured about 3 cm in thickness. The entire mucous membrane was the site of ulcerations, the bottom of which was made up by the muscularis. In the ascending colon the ulcerations were small and scattered, while in the transverse and descending parts the ulcerations are confluent, forming large map-like defects with thickened, necrotic and pus-covered margins. Between the extensive ulcerations remnants of the preserved mucosa were seen as irregular islands and bridges. In the rectum the ulcerations were even more pronounced, and here the wall of the gut was greatly thickened and densely infiltrated.

Other autopsy findings: Purulent bronchitis, hypertrophy of the heart, atherosclerosis and stasis of the organs.

Epicrisis: A woman, aged 73, on whom the left breast was removed previously on account of cancer, is given palliative treatment for cancer of cervix with 4800 r in 26 days. On the day after the conclusion of this treatment diarrhea sets in with purulent stools; her conditions is getting worse gradually, and she dies one month after the onset of symptoms.

Autopsy reveals the classical picture of ulcerative suppurative colitis, involving the entire colon, most pronounced in the rectum, less in the ascending colon.

Case 2.

Woman, aged 46. (Reg. No. 22943.)

At the age of 20, syphilis treated with salvarsan. Wassermann test now negative. Never intestinal symptoms before. 6 months before admission, urinary incontinence; 4 months before, pain over loins, which was treated as lumbago. Now she was admitted for carcinoma of the cervix, stage IV. Examination revealed stenosis of the rectum, corresponding to a periproctal infiltration. No sign of ulceration in the rectum.

The patient was given combined X-ray and radium treatment, altogether 1100 milli-Curie hours intrauterine and in the vagina, together with a total of 11200 r in 37 days through the usual fields: two anterior, two lateral and four posterior. Four days after discontinuance of the treatment the patient had fever and pain in the rectum; the bowels were then moving sluggishly, and there was no mucus or blood in the stools. Two days later, profuse diarrhea set in and from now on, the intestinal phenomena and abdominal pain were increasing in intensity, with 5—6 stools a day. The temperature rose, the abdomen became tense and tender, paralytic ileus developed, and the patient died three weeks after the onset of intestinal symptoms.

Autopsy (132/40) showed complete healing of the uterine wound with cicatricial changes but no remnant of tumor tissue.

The entire colon was firmly adherent to the surroundings through fibrinous adhesions, detaching of the gut, several perforations were seen, measuring up to 2—3 cm. The serosa was intensely red, congestive and, as mentioned, covered with fibrin. On opening of the colon innumerable small and large, confluent, deep ulcers were seen everywhere, leaving merely some anastomosing ridges of mucosa between the defects, several of which were perforating. In addition the rectum was greatly thickened, measuring 2—3 cm, consisting chiefly of oedematous, firm, periproctal connective tissue.

Other autopsy findings: Diffuse peritonitis; oedema of the lungs; acute splenic tumor and parenchymatous degeneration of the liver. No evidence of syphilis.

Epicrisis: A woman, aged 46, with a past history of syphilis, is treated for cancer of the cervix with radium emanation (1100 milli-Curie hours) and X-rays (11200 r in 37 days). After this a severe attack of colitis sets in, which is complicated by peritonitis and ileus, terminating fatally after 3 weeks of illness. Autopsy showed that the cancer had disappeared, and it revealed an extraordinarily severe ulcerative colitis, involving the entire colon, with multiple perforations and peritonitis.

Case 3.

Woman, aged 38. (Reg. 23671.)

For the past 20 years, dyspeptic complaints, which are checked by a moderate dietetic regimen. In the last 3 months symptoms of cancer of the cervix (hemorrhage, pain under the loins).

The patient was treated with radium (1600 milli-Curie hours) and X-rays (11200 r) in 49 days through the two anterior, two lateral and four posterior fields. During this treatment, transitory pulmonary phenomena appeared (stitching, coughing and a few friction sounds) together with fever (38°).

Towards the end of the treatment (during the last 4 days) the patient had diarrhea and was losing weight. The diarrhea continued (about 4 stools daily), and the feces contained pus but no blood. The temperature rose, and the patient died 9 days after the onset of intestinal symptoms.

Autopsy (20/41): Besides the cicatricial changes in the *uterus* also evidence of a remnant of the tumor was found. In addition, miliary tuberculosis and a few anthracotic tuberculous foci were seen in the *lungs*. The larger as well as the not particularly numerous miliary foci were found on microscopy to be partly fibrous. Further, the *colon* presented the following changes: No changes in the ascending and transverse colon but the entire descending was the site of close-packed pus-covered small ulcers, especially along the taeniae, with swollen hyperemic edges. The ulceration extended down in the rectum as innumerable small, sharply punched-out, defects in the mucous membrane. No changes were seen in the perirectal and pericolic tissues. The ulcers did not resemble tuberculosis, and on microscopy they were found to be quite unspecific (see below).

Epicrisis: A woman, aged 38, with a past history of insignificant dyspeptic complaints is admitted for cancer of the cervix, for which she is given combined radium and X-ray treatment (1600 milli-Curie hours and 11200 r). Under this treatment she has vague transitory symptoms in the lungs and diarrhea with purulent stools. The temperature rises and she dies 9 days after the onset of the symptoms.

Autopsy shows a moderate, partly healing, miliary tuberculosis of the lungs, together with ulcerative colitis, limited to the descending colon and rectum.

Case 4.

Woman, aged 51. (Reg. No. 30662.)

Past history of good health — in particular, no intestinal complaints. Now admitted for cancer of the cervix, stage IV, which had given symptoms for about one year.

She was treated as usual with radium and X-rays, respectively 1100 milli-Curie hours and 8800 r through the two anterior, two lateral and four posterior fields. The treatment lasted 32 days. On the 28th day the patient had diarrhea which kept increasing in severity; it was checked temporarily with opium; the temperature was rising and the patient died 14 days after the onset of the intestinal symptoms.

Autopsy (95/43) showed carcinoma of the cervix infiltrating the parametria but not the rectum. The entire colon was the site of extensive changes, being dilated throughout, with thickening of the wall, and the mucosa presenting confluent, map-like, small ulcerations, which in the rectum had left only some narrow streaks of mucosa, while in the upper section of the colon the ulcerations were somewhat smaller, about 2—3 cm in diameter, and here localized especially to the taeniae. The floor of the ulcers was made up of the muscularis, the serosa and the outside of the gut showed no reaction, and no perforation was seen.

Other autopsy findings: Acute splenic tumor; parenchymatous degeneration of the liver, and cholelithiasis.

Epicrisis: A woman, aged 51, with cancer of the cervix for which she is receiving combined radium and X-ray treatment (1100 milli-Curie hours and 8800 r) has an attack of rapidly progressing colitis which terminates fatally after two weeks of diarrhea.

Autopsy reveals a condition of ulcerative colitis that involves the entire colon and is particularly severe in the rectum and along the taeniae.

The *microscopic* changes were quite alike in the four cases corresponding to the findings in other cases of ulcerative colitis (Vimtrup).

All sorts of transitions were seen from small superficial ulcers, through deep ulcerations, to phlegmonous inflammatory infiltrations and perforations.

The ulcerations, varying in depth but most often extending down to the muscularis were covered by fibrinous exudate, containing numerous leucocytes and necrotic remnants of tissue. The surrounding areas showed oedema, dilatation of capillaries and hyperemia together with marked infiltration with plasma cells, leucocytes and lymphocytes.

able in the literature to find only one: the case of a man reported by Mathias. This patient, who was 64 years old, was suffering from hypernephroma, for which he had been given X-ray treatment (dose not mentioned). On autopsy, 8 weeks later, an ulcerative colitis was found which was most pronounced corresponding to the fields of irradiation, while it also extended upwards towards the sacrum and downwards towards the rectum. Mathias has emphasized that the features of this lesion quite resemble those of dysentery. In the discussion, Herzog reported he had seen a similar case.

The question then arises how this case of Mathias's and the writer's four cases are to be interpreted; how it is to be explained that in some, evidently rare, cases, an energetic radiation treatment of an abdominal lesion gives rise to the development of an ulcerative inflammatory process involving the entire colon; and whether this lesion is to be classified with the so-called chronic or suppurative colitis.

It will be appropriate first to deal with the last question. The present four cases which developed in immediate connection with the X-ray treatment appear to deviate at any rate on one point from the general run of ulcerative colitis as here the lesion terminated fatally after only 9—14—21—30 days of illness (intestinal affection). Whether this means that here we are faced by another disease, or whether the early death of these patients be attributable to their unquestionably low resistance — partly on account of their cancer and, especially, on account of the energetic X-ray treatment — cannot be decided.

Pathologic-anatomically it is not practicable to differentiate these cases from cases of »spontaneous» ulcerative colitis. Both the macroscopic and the microscopic features of the lesion in these cases correspond in every respect to the usual picture of ulcerative colitis as described, for instance, by Vimtrup.

Chronic suppurative ulcerative colitis is a disease of uncertain origin. No attempt will be made here to go into the details of this question (see, for instance, Boyd, Moltke, Lium & Porter), but it is to be mentioned that the discussion has centered especially on the point whether the lesion was a »specific» infectious disease or whether the morbid processes are to be looked upon as a reaction to agencies of different nature.

Bargen & Logan (cited after Boyd) thought this was a matter

of a special infection with diplostreptococci — a view that has not yet been confirmed. Others have taken the disease to be a form of chronic bacillary dysentery. The bacteriological findings have been all too variable, however, and their accounts of the fate of dysentery patients have given all too variegated results to make it justified summarily to regard ulcerative colitis as chronic dysentery (cf. Moltke).

For illustration of this confusion it will be appropriate to mention the work of Felsen who followed up 122 dysentery patients and found ulcerative colitis in 19 % of them, and he further demonstrated the presence of agglutinins for dysentery bacilli in the serum of these patients. In contrast, hereto, Bojlén re-examined 843 dysentery patients and found symptoms of chronic colitis only in a couple of them.

Hurst & Knott take ulcerative colitis to be chronic dysentery but admit that other bacteria undoubtedly in many cases may be predominant in the later stages, when dysentery bacilli have disappeared from the stools and agglutinins from the blood. But from this standpoint, it is not a long step to recognize that the many conflicting bacteriological findings may indicate that different bacteria can produce the same pathologic-anatomical picture, and that the pathogenesis of the disease presumably involves other factors besides that of infection. Here the writer has not in mind especially the possible significance of avitaminosis, general debility, allergy or other factors that have been suggested in most obscure lesions, but this particular point: How are we to explain that bacteria bac. dysenteriae or other bacterias present in the intestinal canal in a few persons are able to produce a manifest infection in the intestinal wall? It is on this point that the four cases here reported perhaps may throw some light. In 1934 Chrom showed that the intestinal mucosa which normally is impermeable to intestinal bacterias by X-radiation may be rendered penetrable to these organisms. By irradiation of mice with 500-600 r and following detailed bacteriological autopsy Chrom was able to demonstrate that these animals died of a sepsis arising from the intestine brought about by the normal intestinal flora; he also showed that pathogenic bacteria introduced into the intestinal canal more easily passed through the irradiated intestinal epithelium than through the normal.

Presumably, then, the four instances of extensive ulcerative colitis following X-ray treatment for carcinoma of the cervix, without formation of a radiation ulcer proper in the rectum corresponding to the posterior lacuna, may be explained as attributable to an injury to the intestinal mucosa — which as a result of the irradiation becomes permeable to the bacteria present in the intestinal canal. If pyogenic bacteria be present — and this would of course hold true for bac. dysenteriae too — there is a possibility for the production of proctitis. This may explain why the lesion develops only in a few of the numerous patients submitted to a uniform treatment. The bacteriological aspect of the problem cannot, however, be elucidated by the present cases, as no bacteriological examination was carried out. It can merely be stated that in Case 1 Widal tests for typhoid, paratyphoid and abortus Bang bacilli turned out negative.

But these cases show further that a localized damage to the colon or rectum may give rise to an ulcerative inflammation involving the entire colon.

Hence, besides the permeability of the intestinal epithelium to the bacteria resulting from the X-ray treatment, other factors, however, have to be considered as contributory to the development of the lesion encountered in these cases.

In experiments on dogs Lium (1939) explanted the wall of the colon to the skin of the abdomen and was able to demonstrate that any agency that induces spasms of the musculature will also be able to produce ulceration of the mucous membrane. At first the spasms will elicit an increased production of the protecting mucus, but on continued stimulation the secretion will become thin, watery, lacking its protective quality, and the result will be ulceration from mechanical and bacterial irritation. Lium also reckons with a lowered nutrition of the mucous membrane on account of the spasms. He ventilates the possibility that «ulcerative colitis may be conceived as a specific reaction to a number of influences which can initiate spasm». Of spasm-provoking influences Lium employed stimulation of the parasympathetic plexus, dysentery toxins and vitamin deficiency.

There is a striking analogy between this conception of the pathogenesis of ulcerative colitis and the modern views concerning the influence that may lead to the development of peptic ulcer.

In 6 cases ulcerative colitis Lium & Porter demonstrate that the more severe changes most often are seen where the strongest muscular contraction takes place, namely: in the rectum and along the taeniae of the colon — just as observed in Cases 3 and 4 in the present material.

Now it is well known that patients after X-ray treatment for cancer of the uterus may have rectal tenesmus. It seems probable therefore that spasms of the intestinal musculature induced by the irradiation may contribute to the development of ulcerative colitis.

It is conceivable that the ulcerative inflammation arising in the rectum may spread to the other sections of the large intestine that were not reached by the X-rays and radium emanation — for the very reason that spastic contractions of the musculature, arising as a reaction to the proctitis, promote the further extension of the lesion. At present this can only be a hypothesis, but it is quite in keeping with the changes observed in Case 3. Owing to a complicating disease, this patient evidently died at an early stage of the lesion, and in this very case the ulcerative changes were found in the rectum and up along the taeniae in the descending colon where, as emphasized by Lium and Porter, the muscular contractions are particularly strong.

The observations made here seem to indicate that chronic ulcerative colitis may arise as a result of various influences. Any process which renders the mucosa permeable to bacteria may possibly result in the development of chronic ulcerative colitis if at the same time pathogenic (pyogenic?) bacteria are present in the bowel. In the development of the disease spasms undoubtedly play a decisive part as shown by Lium & Porter. This hypothesis may explain that chronic dysentery is a not uncommon precursor of the ulcerative colitis, but other bacterias too may produce the same picture.

Summary and Conclusions.

The cases of four patients are reported in whom radium and X-ray treatment for carcinoma of the cervix was associated with the appearance of severe colitis with purulent diarrhea and fever. This disease took a very rapid course, as all four patients died after 9—30 days of illness.

The features of the lesion revealed by autopsy did not differ macroscopically or microscopically from those encountered in chronic suppurative ulcerative colitis.

The changes here encountered are assumed to be due to a combination of at any rate two factors: 1) an increased permeability of the intestinal epithelium to bacteria, brought about by the irradiation — as demonstrated by Chrom — and 2) a tendency to spasms, resulting in part from the irradiation, partly from the subsequent inflammation, which tendency, as demonstrated by Lium, may be of decisive significance to the development of ulcers in the colon. Most likely this spasmodic tendency promotes the extension of the morbid processes from the rectum up through the entire colon.

The observations made seem to indicate that chronic ulcerative colitis may arise when a pathologically increased permeability of the intestinal epithelium coincides with the presence of pathogenic bacterias in the bowel, these being bac. dysenteriae or other bacterias.

Additional note.

After completion of the above report, another similar case has been observed illustrating in a most instructive way the discussed question concerning an ulcerative colitis developing after an intense x-ray treatment, and arising seemingly from the intestinal part most directly exposed to the irradiation and from here spreading further into the intestinal tract.

Case 5.

Woman, aged 35 (Reg. No. 26888).

Has been x-ray treated for Hodgkin's disease during eighteen months. In two previous series the thorax, neck and axillary regions were treated. During the last six months (from March 1st to August 25th 1943) two further series of treatment were given directed through anterior and posterior fields against the lymph node infiltrations along aorta, altogether 5000 r.

Six weeks after discontinuance of the treatment, the patient suddenly had diarrhea, with thin stools (no statement of pus or blood in the stools), refractory to opium, and the patient dies after a fortnight.

Post-mortem examination (159/43) of the extremely emaciated patient reveals a strongly developed Hodgkin's disease, with extensive infiltrations in the lymph nodes along aorta, in the liver and in the lungs, and



Fig. 1. Colon from Case 5. In the left lower part of the figure, cecum is visible with the terminal portion of the ileum. In the transverse colon many ulcers are seen decreasing in number towards the ascending and descending colon, and leaving the sigmoid colon and the rectum intact.

less pronounced in the spleen and in the spine. There is a severe icterus due to occlusion of the hepatic duct brought about by lymphogranulomatous infiltrations in the wall.

Finally, colon displays a series of ulcerative changes (fig. 1 and 2) corresponding perfectly with those observed in the above described cases and differing from these only so far that the ulcerative changes are here most pronounced in the transverse colon which has been most directly exposed to irradiation, whereas the ascending and descending colon present only slighter changes decreasing downwards. The sigmoid colon and the rectum contain no ulcerative processes at all.

Microscopical examination reveals unspecific inflammatory and ulcerative processes causing total destruction of mucosa so that submucosa or muscularis make up the bottom of the ulcers.

Although the ulcerative colitis in this case was only moderately developed, it is beyond doubt that the changes are quite similar to those described in the first four cases.

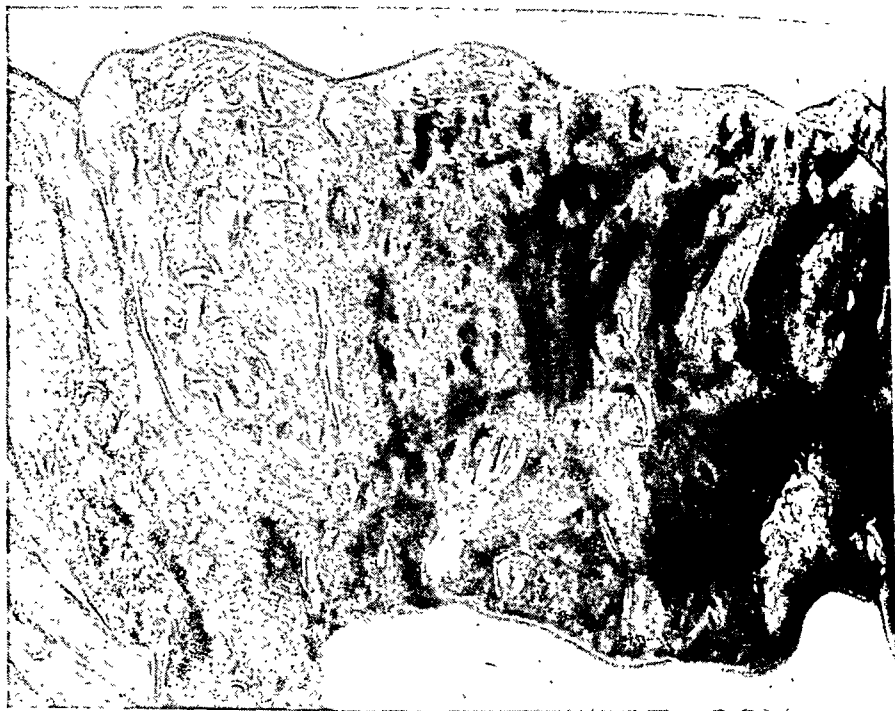


Fig. 2. The transverse colon from Case 5 demonstrating numerous ulcers in the mucosa.

The special interest attached to the last case lies in the localisation of the morbid processes in the transverse colon, in fact, the part of the intestinal canal that has been exposed to the strongest x-ray irradiation. From here the inflammatory and ulcerative processes are seizing upon the ascending and the descending colon, whereas the rectum presenting in the »spontaneous» ulcerative colitis the most pronounced changes, is here perfectly intact.

Thus, the case is illustrating in a most convincing manner the relation between x-ray treatment and development of ulcerative colitis.

References.

- Bojlén, K.: Dysentery in Denmark. — Boyd, W.: Pathology of internal diseases. Lea & Febiger. Philadelphia. 1940. — Buhtz, H.: Über Schädigung des Darmes bei Röntgenbestrahlung. Strahlenther. 64. 291. 1939. — Chrom, Sv. A.: Röntgenbestraalings Indvirkning paa Infektionsmekanismen hos hvide mus. Arnold Busck. København. 1934. — Felsen, J.: Acute and chronic bacillar dysentery. Am. J. Path. 12. No. 3. 1936. Cen-

tralbl. 66. 38. 1936. — Fischer, B.: Über Bestrahlungsnekrosen des Darmes. Strahlenther. 13. 333. 1922. — Gál, F.: Über Mastdarmkomplikationen bei Gebärmutterkrebskranken. Strahlenther. 64. 125. 1939. — Glaser, A.: Schwere Kolitis nach Röntgenbestrahlung. Dtsch. med. Wochschr. 50. 243. 1924. — Hurst, A. F. & Knott, F. A.: British Dysenteric infections. Lancet. 231. 1197. 1936. Centralbl. 67. 128. 1937. — Lium, R. & Porter, J. E.: Etiology of Ulcerative Colitis I. Arch. of int. med. 63. 201. 1939. — Lium, R.: Etiology of Ulcerative Colitis II. Arch. of int. Med. 63. 210. 1939. — Lium, R. & Porter, J. E.: Etiology of Ulcerative Colitis III. Amer. J. of Path. 15. 1. 1939. — Mathias: Röntgenverbrennungen des Dickdarms. Centralbl. Path. 33. 65. 1922. — Moltke, O.: Familial Occurrence of non-specific suppurative Coloproctitis. Nord. Kongr. f. Int. Medicin. 1935. Bibl. f. Læger. 1935. 343. — Moltke, O.: De uspecifike suppurative Coliter og Coloproctiter, belyst ved 117 tilfælde. Nord. Med. Tidsskr. 10. 1104—1145. 1935. — Mühlmann, E. & Meyer, O.: Beiträge zur Röntgenschädigung tiefgelegener Gewebe. Strahlenther. 15. 48. 1923. — Sanders, A.: Zur Kenntnis der Röntgenschädigungen am Darm. Strahlenther. 18. 457. 1924. — Vimtrup, Bj.: Ulcerative Colitis. 1er Congrès Internat. de Gastro-Entérologie. Bruxelles. 1935.

Aus dem Rockefeller-Laboratorium der Medizinischen Universitätsklinik
Lund, Schweden (Direktor: Professor Dr. Sven Ingvar).

Studien über die Regulation vom Citronensäure- gehalt des Blutserums III.

Beruht die Hypercitrikämie bei Leberkrankheiten des Menschen auf
einer verminderten Fähigkeit, Citronensäure zu eliminieren?

Von

NILS ALWALL und IVAR NILSBY.

(Bei der Redaktion am 30. Juli 1943 eingegangen).

Sjöström, 1937, zeigte an einem grossen klinischen Material, dass der Citronensäuregehalt des Blutserums (C/S) bei gewissen Leberkrankheiten gesteigert ist. Die Bestimmung des C/S ist danach ein wertvolles Leberdiagnostikum geworden.

S. vermutete, dass die Hypercitrikämie auf einer verminderten Ci-Eliminierungsfähigkeit der Leber beruhe, von welchem Organ er annahm, dass es den Ci-Abbau beherrsche. Diese Auffassung stützte sich u. a. auf gewisse Belastungsversuche mit Ci: Leberfälle reagieren mit einer länger dauernden Steigerung des C/S als Normalfälle.

S. fasst das Ergebnis seiner Belastungsversuche, welche im Text mit einigen Beispielen belegt werden, auf folgende Weise zusammen:

Während die Normalfälle eine schnell vorübergehende Steigerung des C/S zeigen, erhält man bei abnormer Leberfunktion eine Plateaukurve, deren Tendenz auf einen sehr verspäteten Rückgang zum Ausgangswert hinweist. Gleichartig blieb das Verhalten bei leichten Leberschäden mit normalem C/S vor der Belastung. »Diese Anspannung der Funktion, welche die mässige Belastung bewirkt hat, hat auf diese Weise gezeigt, dass der Ci-Stoffwechsel nicht so zufriedenstellend funktioniert wie in den Normalfällen.«

Nachdem ein gewisses Material, das nachstehend diskutiert wird, behandelt wurde, kommt S. zu folgendem Schluss: »Die Belastung mit peroral zugeführter Ci ist eine wertvolle Ergänzung der Bestimmung des C/S, da sie die Empfindlichkeit der Methode steigert.«

Mårtensson, 1938, fand im Tierexperiment einen grossen Ci-Abbau in den Nieren, einen unbedeutenden in der Leber. Er nahm aus diesem Grunde an, dass sekundärer Nierenschaden die Ci-Eliminierung hemmt und dadurch Hypercitrikämie bei gewissen Leberkrankheiten verursacht. Indessen konnten wir, 1943, nachweisen, dass der Organismus eine grosse Ci-Eliminierungsfähigkeit sogar nach Entfernung beider Nieren besitzt. Wenn die Hypercitrikämie wirklich die direkte Folge einer Ci-Abbauhemmung wäre, würde dies eine Schädigung sämtlicher Ci abbauender Gewebe voraussetzen, besonders der Leber und der Nieren. Von diesem Standpunkt aus scheint es auch schwer erklärlich, dass sich der C/S bei Hypercitrikämie, mag sie nun mehr oder minder ausgesprochen sein, auf relativ konstantem Niveau hält, in gleicher Weise wie bei Normocitrikämie.

Aus diesem Grunde haben wir bei Ci-Belastungen von Normalmaterial und Leberfällen den Mechanismus der Hypercitrikämie bei Leberkrankheiten einer erneuten Prüfung unterzogen.

Die nachstehende Darstellung, die unsere eigenen Ergebnisse referiert und eine übersichtliche Zusammenfassung Sjöströms Kasuistik entnommener Angaben liefert, ist auf folgende Weise eingeteilt:

- I. Resultate unserer Ci-Belastungen.
- II. Resultate von Sjöströms Ci-Belastungen.
- III. Diskussion der vorliegenden Tatsachen.

I. Resultate unserer Ci-Belastungen.

Wir haben teils intravenöse, teils perorale Ci-Belastungen bei Normalfällen und Leberfällen mit Hypercitrikämie ausgeführt.

Sjöström fand gleichartige Ergebnisse bei intravenöser und peroraler Belastung, gibt jedoch der letzteren den Vorzug: »Die intravenöse Zufuhr der Ci-Ionen ist zwar mit dem Vorteil verbunden, dass man den Verdauungskanal und damit das Unsicherheitsmoment umgeht, das Schwankungen der Resorption bedeuten können. Andererseits kommen die zugeführten Ci-Ionen nicht auf dem regelrechten Wege durch die vena portae und

die Leber in die Blutbahn, sondern mehr neben dem Leberkreislauf, weshalb man Anlass hat, zu erwarten, dass andere Organe, z. B. die Nieren, eine verhältnismässig grössere Rolle für die Schicksale der zugeführten Ci-Menge spielen können, als wenn man diese auf dem mehr physiologischen peroralen Wege zuführt. Auf Grund dieser Erwägungen ist der Verfasser allmählich immer mehr zu der peroralen Ci-Belastung übergegangen.»

Während unserer Belastungsversuche mussten die Versuchspersonen oder Patienten die ganze Zeit hindurch fasten, weswegen die Versuche frühmorgens ausgeführt wurden. Die Blutentnahme erfolgte aus der vena cubiti unter leichter Stauung in ein regelmässig mit Heparin versehenes Röhrchen, das unmittelbar zentrifugiert wurde. Ci-Zufuhr unmittelbar nach der ersten Probe. Neue Proben halbstündlich bis zu einer Zeitdauer von 2 ½ Stunden.

Bei *intravenöser Belastung* wurden 7.6 mg Natriumcitrat per kg in 3.8 %iger Lösung zugeführt, also 0.53 g für eine Person von 70 kg.

Sjöström gibt an, dass er anfangs 5 mg per kg, später 0.5 g in 2–10 % iger Lösung unabhängig vom Körpergewicht gab. »Die Kurven sehen im wesentlichen gleich aus, einerlei, ob man mit einheitlicher Dosis oder mit nach dem Körpergewicht berechneter Dosis belastet.»

Die hier angewandte Dosierung wurde nach Vorversuchen ausgewählt, die mit der Absicht ausgeführt worden waren, eine zum Vergleich mit den pathologischen Fällen geeignete, ausreichend lange anhaltende und konstante Steigerung des C/S der Normalfälle zu erhalten. Andererseits wurden grössere Mengen als nicht geeignet befunden, da der Rückgang zum Normalwert mit Rücksicht auf die Ausführung der Probe auf nüchternen Magen nicht zu lange Zeit in Anspruch nehmen durfte. Es erschien richtiger, die Dosierung unter Berücksichtigung des Körpergewichts zu bestimmen.

Perorale Belastung: 0.05 g acidum citricum per kg Körpergewicht in wässriger Zuckerlösung, um den sauren Geschmack zu neutralisieren. Z. B. acidum citricum 4.6 g, Zucker 50 g und Wasser ad 300 g. Die ganze Flüssigkeitsmenge wurde auf einmal verzehrt. Bei Kontrollversuchen mit einer entsprechenden Zuckerlösung ohne Citronensäure änderte sich der C/S nicht.

Sjöström sagt über seine Versuche mit peroraler Belastung: »Nachdem nüchtern eine Probe entnommen worden war, erhielt der Pat. sofort 1 g oder in einer späteren Periode 2 g acidum citricum in Tablettenform peroral mit einem halben Glas Wasser. Die auftretenden Veränderungen

Tabelle 1.

Normalfälle. Perorale Belastung.

Alter Jahre	Ausgangs- wert	Nach der peroralen Belastung					Diagnose
		½ St.	1 St.	1 ½ St.	2 St.	2 ½ St.	
32	17	34	34	30	16	16	Vp.
24	18	30	27	18	17	17	„
24	19	32	32	28	20	19	„
24	18	25	18	18	18	—	„
43	21	32	30	19	21	20	Obstipation
16	22	30	29	28	25	19	Enuresis
32	18	29	25	19	19	19	Ischias
24	17	32	31	20	16	16	Vp.
25	20	33	24	24	28	22	„
32	23	34	33	32	22	20	Neurosis.
Mittelwert	19.3	31.1	28.2	23.6	20.2	18.7	

Tabelle 2.

Normalfälle. Intravenöse Belastung.

Alter Jahre	Ausgangs- wert	Nach der intravenösen Belastung					Diagnose
		½ St.	1 St.	1 ½ St.	2 St.	2 ½ St.	
48	18	28	24	18	19	18	Mb. Parkinson
37	19	25	19	21	18	19	Astma bronchiale
25	23	28	36	23	25	20	Migräne
46	26	45	27	27	28	27	Ischias
20	25	33	34	30	27	26	Herzblock
31	24	31	28	26	25	—	Ischias
30	19	34	38	24	20	—	Nervenfall
23	16	27	22	22	16	—	Neurosis
22	21	25	23	19	21	—	Vp.
17	23	29	27	26	23	24	Scler. disseminata
Mittelwert	21.4	30.5	27.8	23.6	22.2	22.3	

Insgesamt wurden 22 Belastungen bei 14 Icteruspatienten ausgeführt. Dieselben 4 Patienten kommen sowohl in der intravenösen als auch in der peroralen Belastungsserie vor. Die intravenöse Serie umfasst 11 Belastungen bei 10 Patienten. Ein Fall wurde zweimal belastet. 6 Fälle wurden als Hepatitis rubriziert, davon war einer unsicher. Bei den übrigen Fällen handelt es sich um Stauungsicterus. Der Ausgangswert für C/S vor der Belastung liegt zwischen 30 und 50 γ , Mittelwert 37.8. Sämtliche Bilirubinwerte sind erhöht, 2.3—31.0 mg %.

Tabelle 3.

Leberfälle. Perorale Belastung.

er re	Ausgangs- wert	Nach der peroralen Belastung					Bilirubin mg %	Diagnose
		½ St.	1 St.	1 ½ St.	2 St.	2 ½ St.		
1	34	63	44	40	39	32	8.0	Hepatitis. subchron.
	35	42	40	41	38	37		
3	49	64	65	50	48	—	12.9	Hepatitis. acuta
	47	53	58	52	46	47		
3	45	56	51	50	45	—	20.6	Hepatitis. subacuta
	46	49	50	48	45	—		
9	49	55	54	53	50	47	28.9	Stauungsikterus
7	34	39	33	33	32	30	2.6	"
)	39	42	48	41	39	—	6.5	"
)	34	45	43	41	39	31	8.4	Hepatitis. acuta
)	40	57	55	49	41	40	31.0	Hepatitis. ?
Mittelwert	41.2	51.5	49.3	45.6	42.2	37.8		

Tabelle 4.

Leberfälle. Intravenöse Belastung.

er re	Ausgangs- wert	Nach der intravenösen Belastung					Bilirubin mg %	Diagnose
		½ St.	1 St.	1 ½ St.	2 St.	2 ½ St.		
73	36	38	37	38	37	37	2.3	Stauungsikterus
20	32	35	36	39	38	32	3.8	Hepatitis. acuta
50	30	43	32	32	31	30	5.5	Hepatitis. acuta
51	34	40	51	46	43	30	24.7	Stauungsikterus
21	50	59	62	50	55	49	6.7	Hepatitis. subchron.
	39	45	41	41	39	—	3.4	
66	32	39	42	—	33	31	17.9	Stauungsikterus
37	42	45	43	44	42	42	8.9	Hepatitis. acuta
59	38	52	50	37	37	37	6.5	Stauungsikterus
43	45	48	44	43	43	43	8.6	Hepatitis. acuta
63	38	56	51	45	40	37	31.0	Hepatitis. ?
Mittelwert	37.8	45.5	44.5	41.5	39.8	36.8		

Die perorale Serie umfasst 11 Belastungen bei 8 Patienten mit 2.6—31.0 mg % Bilirubin im Serum. Die Ausgangswerte für C/S liegen zwischen 34 und 49 γ , Mittelwert 41.2.

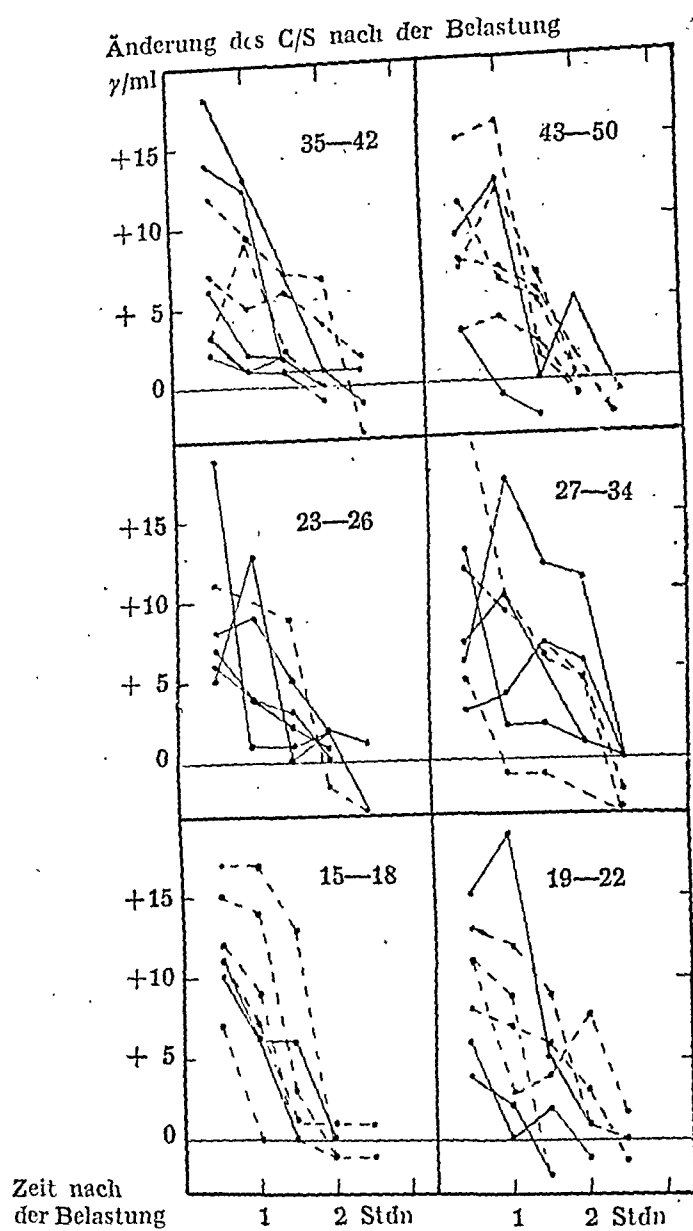
Sämtliche Serien zeigen praktisch identische Resultate, was die Mittelwerte betrifft: Nach dem Maximum des ½ Stundenwertes erfolgt der Rückgang zum Ausgangswert spätestens nach

2 ½ Stunden. In einigen Fällen liegt der Mittelwert nach der Belastung sogar etwas niedriger als der Ausgangswert. Die maximale Steigerung ist in allen Serien ungefähr gleich. Bei diesem Vergleich bestehen somit keine wesentlichen Unterschiede zwischen intravenöser und peroraler Belastung bei gleichartigem Material oder zwischen Normalmaterial und Icterusfällen.

Figur 1 stellt eine graphische Zusammenstellung sämtlicher intravenöser (ausgezogene Linien) und peroraler (gestrichelte Linien) Belastungsversuche mit Rücksicht auf den Ausgangswert vor der Belastung dar. Die Aufteilung erfolgte in 6 Gruppen nach den Ausgangswerten für C/S: 1) 15—18, 2) 19—22, 3) 23—26, 4) 27—34, 5) 35—42 und 6) 43—50 γ . Die pathologischen Werte von 27 γ und darüber gehören zum Icterusmaterial, die niedrigeren Werte zum Normalmaterial. Die Grenzen für die Gruppen wurden im übrigen mit Rücksicht auf die Übersichtlichkeit gezogen, um eine ungefähr gleichmässige Verteilung der Versuchszahl innerhalb der verschiedenen Gruppen zu erhalten. Die Verteilung der Anzahl intravenöser resp. peroraler Versuche innerhalb der Gruppen wechselt etwas.

Aus Figur 1 geht hervor, dass der Ausfall der Belastungsversuche vom Ausgangswert für C/S unabhängig ist, mit Hinsicht sowohl auf die Höhe der Steigerung als auch deren Dauerhaftigkeit. Zwar haben nicht alle Kurven die Null-Linie nach 2 ½ Stunden erreicht, aber die kleinen Unterschiede scheinen innerhalb der Fehlergrenzen der Methode zu liegen. In einem Teil der Fälle liegt der Schlusswert unter dem Ausgangswert. In einer Mehrzahl der Fälle wird der Ausgangswert früher erreicht, in mehreren Fällen schon nach einer Stunde, in einigen schon nach einer ½ Stunde. Die Höhe der Steigerung wechselt sehr in verschiedenen Versuchen derselben Gruppe, unabhängig davon, ob die Belastung intravenös oder peroral vorgenommen wurde. Es muss besonders hervorgehoben werden, dass in keinem der Icterusfälle mit Hypercitrikämie der C/S längere Zeit nach der Belastung (Plateaukurve) in der Weise erhöht ist, wie es Sjöström als typisch für derartige Fälle angegeben hat.

In Tabelle 5 setzt sich das ganze Material aus gleichen Gruppen wie in Figur 1 zusammen. In der Tabelle wird der Mittelwert der C/S-Änderung vom Ausgangswert zu den beobachteten Zeitpunkten nach der Belastung angegeben. Diese Mittelwerte dürften



Figur 1. Die Resultate unserer Ci-Belastungen.

in gewissem Masse durch die etwas ungleichartige Verteilung intra-venöser und peroraler Belastungen in den verschiedenen Gruppen beeinflusst werden können. Einen zuverlässigeren Vergleich erhält man daher, wenn man die Mittelwerte für sämtliche Icterus- bzw. Normalfälle zusammenstellt.

Tabelle 5.

Zusammenstellung der Resultate der peroralen und intravenösen Belastungen.

Ausgangswert	Mittelwerte nach der Belastung					Anzahl der Belastungen
	$\frac{1}{2}$ St.	1 St.	1 $\frac{1}{2}$ St.	2 St.	2 $\frac{1}{2}$ St.	
43—47.....	+ 7.7	+ 7.7	+ 1.5	+ 0.3	— 0.8	7
35—42.....	+ 4.2	+ 5.9	+ 3.9	+ 0.9	+ 0.2	8
27—34.....	+ 7.9	+ 7.0	+ 7.0	+ 3.8	— 1.5	7
Mittelwerte der Ikterusfälle	+ 8.7	+ 7.4	+ 3.5	+ 1.8	— 0.9	22
23—26.....	+ 9.3	+ 7.0	+ 3.3	+ 1.0	— 0.7	6
19—22.....	+ 9.7	+ 7.4	+ 3.0	+ 1.7	+ 0.3	7
15—18.....	+ 11.9	+ 8.4	+ 3.3	— 0.1	0	7
Mittelwerte der Normalfälle	+ 10.4	+ 7.6	+ 3.3	+ 0.9	— 0.1	20

Die vorliegenden Differenzen betr. der Steigerungsgrösse zu verschiedenen Zeitpunkten nach dem Belastungsversuch scheinen keine sicheren Anhaltspunkte für wesentliche Unterschiede zwischen den Gruppen zu liefern, jedenfalls nicht in dem Sinne, dass die Steigerung bei Hypercitrikämie-Patienten grösser oder mehr ausgezogen wäre. Die Mittelwerte für sämtliche Ikterus- resp. Normalfälle sind praktisch identisch.

Eine Aufteilung des Materials mit Hinsicht auf den Zeitpunkt nach der Belastung, bei welchem Rückgang zum Ausgangswert zuerst konstatiert werden konnte, gibt folgendes Resultat: Für den stattgefundenen Rückgang genügt es hierbei, wenn der Ausgangswert + 3 γ erreicht wird. Diese Grenze wurde mit Hinsicht auf die Fehlergrenzen der Methode aber willkürlich gesetzt. Aus der Zusammenstellung wurde die intravenöse Belastung eines Ikterusfalles ausgeschlossen, da der 1 $\frac{1}{2}$ -Stundenwert fehlt und der Rückgang zu diesem Zeitpunkt stattgefunden haben kann. Das Ikterusmaterial umfasst infolgedessen in dieser Zusammenstellung nur 21 Belastungen. Rückgang zu obengenanntem Wert geschah bei den verschiedenen Bestimmungen in folgender Ausstreckung: nach $\frac{1}{2}$ Stunde in 14 % der Ikterusfälle (0% der Normalfälle), nach 1 St. 29% (20%), nach 1 $\frac{1}{2}$ Stunden 54% (60%), nach 2 St. 81% (95%) und nach 2 $\frac{1}{2}$ St. in 100% (100%).

Somit gibt es keinen Unterschied zwischen Ikterus- und Normalfällen, was die für den Rückgang zum Ursprungswert erforderliche

Zeit anbetrifft. Eine mehr eingehende Aufteilung des Materials wurde nicht für notwendig angesehen zum Nachweis dafür, dass die für den Rückgang erforderliche Zeit von der Ursprungswertsgrösse unabhängig ist.

Wenn man den Zeitpunkt, bei welchem das Stattfinden des Rückgangs zum Ursprungswert zum erstenmal konstatiert wurde, als die für den Rückgang erforderliche Zeit ansieht, so bleibt der Mittelwert für Icterus- und Normalfälle der gleiche: 1.6 Stunden.

Es kann hinzugefügt werden, dass Belastungsversuche bei Leberpatienten mit normalem C/S in 4 Fällen ein gleichartiges Resultat wie unser übriges Material ergaben. Ebenso wenig wird der Verlauf der Belastungskurve durch eine mit Ammoniumchlorid hervorgerufene, leichte Acidose beeinflusst; der Nüchternwert für C/S sinkt bei Einnahme des Acidose hervorruhenden Mittels, wie schon von anderen Verfassern gezeigt wurde.

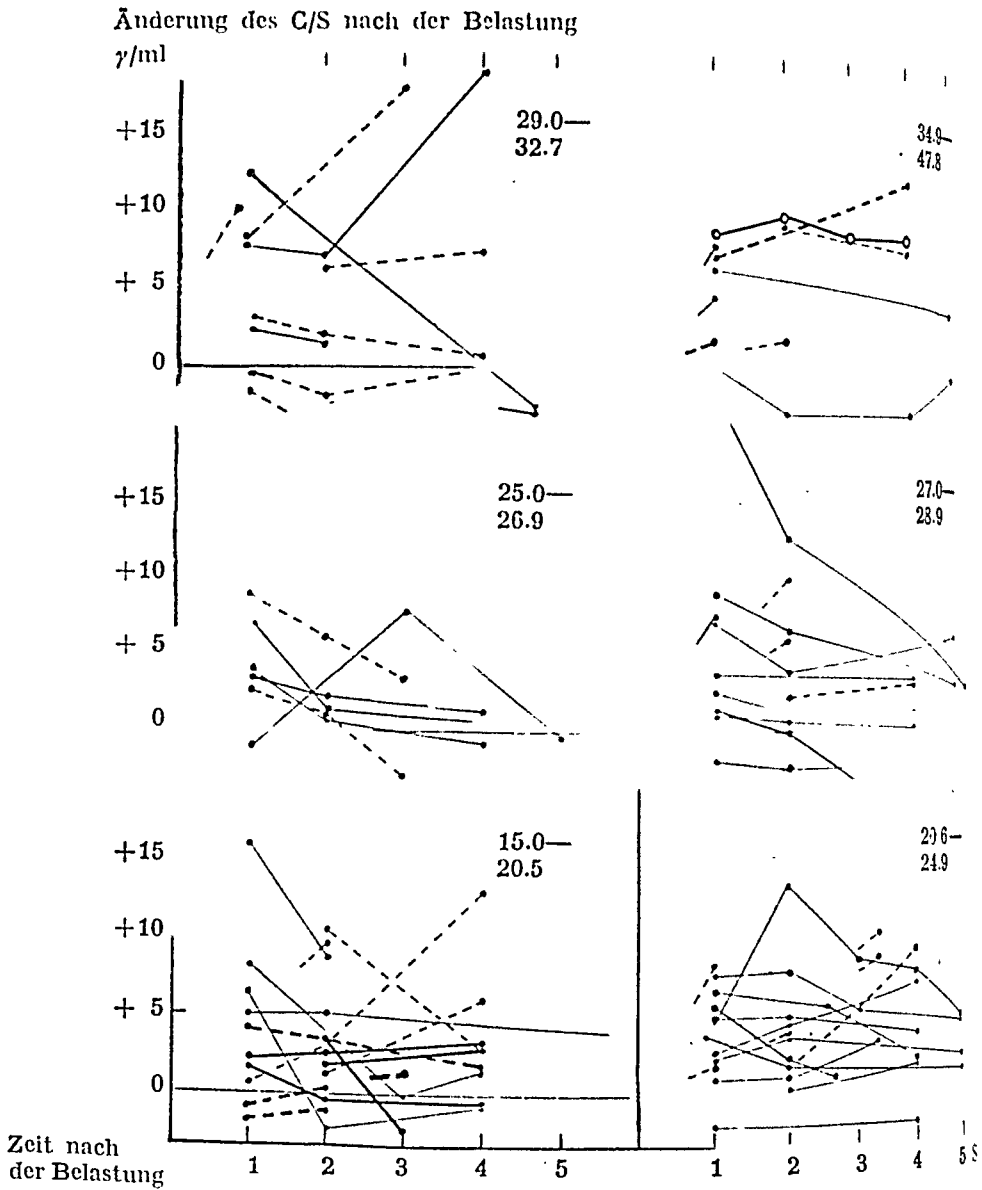
Vorliegendes, gewiss nicht so umfassendes, aber sorgfältig beobachtetes klinisches Material gibt somit keine Stütze für die Annahme, dass die Hypercitrikämie bei Leberschäden durch eine mangelnde Eliminierungsfähigkeit des Organismus für Citronensäure bedingt sein könnte.

II. Resultate von Sjöströms Ci-Belastungen.

Sjöström hat in seiner oben erwähnten, auf grossem klinischem Material begründeten Arbeit folgende Schlüsse gezogen:

(Aus der Zusammenfassung) »Eine Belastung mit einer Citratmenge, die 10—30 mal so gross ist wie die gesamte zirkulierende Menge, ergab bei peroraler oder intravenöser Zufuhr kurzdauernde Steigerungen des C/S; bei peroraler Zufuhr im Normalfall nicht über 27 Mikrog. Bei pathologischen Fällen erhielt man höhere Werte, und vor allem sah man ein langsames Zurückgehen auf den Ausgangswert, der nach 2 Stunden noch nicht erreicht war.«

Im Text führt S. einige Kurven an (Diagramm 12, Seite 115), die u. a. Normal- und Hypercitrikämiefälle zeigen. Der Normalfall hat 2 Stunden nach der Belastung wieder seinen normalen C/S. In 3 angeführten Fällen von »abnormaler Leberfunktion« mit Hypercitrikämie erhält man die Tendenz einer unregelmässigen Plateaukurve mit ausgebliebenem Zurückgehen zum Ausgangswert noch nach 8—12 Stunden oder mehr. Weiter wird erwähnt, dass man Kurven mit gleichartigem Verlauf bei Belastung von Leberfällen mit normalem C/S erhält, was darauf zurückgeführt wird, dass die Leberschwachheit sich erst bei der Belastung enthüllt.



Mit Rücksicht auf die Verschiedenheit der Befunde, die S. als typisch hervorhebt, und unsere eigenen Resultate wurde eine nähere Durchsicht der Einzelheiten des Sjöström'schen Materiales für erforderlich erachtet, soweit diese aus der grossen Anzahl kasuistischer Fälle herausgelesen werden können. Das Ergebnis seiner Belastungsversuche bei Leberfällen mit und ohne Hypercitrikämie (akute, subakute und chronische Hepatitis, Atophan-

icterus, Cirrhose, Gallengangskrebs, Lebermetastasen, Cholelithiasis, Choledochusstein u. s. w.) wurde in Figur 2 zusammengestellt. Dort werden teils intravenöse (ausgezogene Linien) und teils perorale Belastungen (gestrichelte Linien) angeführt. Das Material wurde in 6 Gruppen mit Rücksicht auf die Ausgangswerte vor der Belastung eingeteilt: 1) 15.0—20.5, 2) 20.6—24.9, 3) 25.0—26.9 (nach S. verdächtige pathologische Werte), 4) 27.0—28.9, 5) 29.0—32.7, 6) 34.9—47.8 γ (pathologische Werte). In der Figur ist der Unterschied zwischen dem Ausgangswert und dem zum angegebenen Zeitpunkt nach der Belastung gefundenen Wert wiedergegeben. Ebenso wie Figur 1 zeigt also auch dieses Diagramm das Resultat der individuellen Versuche. In mehreren Fällen wurde der C/S nur einmal bestimmt, in einigen Fällen erst nach 2 Stunden oder später. Diese Versuche sind in unserem Diagramm mit einem Punkt versehen, der mit einer kurzen Linie bezeichnet ist (ausgezogen bei intravenöser und gestrichelt bei peroraler Belastung), die nach der unteren linken Ecke gerichtet ist.

S. hat intravenöse Belastung mit 0.2—0.5 g ausgeführt; doch 1 g in 4 Fällen (dicke Linien) und 1.7 g in einem Fall. Nur in 10 Fällen kam die zugeführte Citratmenge auf 0.5 g oder mehr. Perorale Belastung wurde in den meisten Fällen mit 1 g ausgeführt, in einigen Fällen mit 2 g oder mehr. Besonders sei darauf hingewiesen, dass 5 g in 2 Fällen angewandt wurden (die niedrigst liegenden Kurven in der Gruppe 15.0—20.5 γ). Ein Fall mit Ausgangswert 81 γ , der mit 2 g belastet wurde, wurde nicht in die Figur aufgenommen, wird aber später erwähnt.

Bevor wir zur Prüfung der Einzelheiten des in Figur 2 aufgenommenen Materials übergehen, das nur Belastungen sicherer oder verdächtiger Leberfälle umfasst, soll Sjöströms Normalmaterial in Kürze berührt werden. In der Arbeit werden nur 7 derartige Belastungen angeführt. In 5 davon (Ausgangswert 19.5—22.8 γ) geschah die erste Bestimmung 2 Stunden nach der Belastung: Die Unterschiede zwischen dem letztgenannten Wert und dem Ausgangswert sind -3.6 , 0 , $+1.5$, $+3.7$ und $+3.9$ γ . Im vorletzten Versuch wird eine weitere Bestimmung nach 4 Stunden gemacht: -3.0 γ . In einem Versuch (Ausgangswert 17.1) erfolgen Bestimmungen nach $\frac{1}{2}$, 1 und 3 Stunden: $+2.7$, $+1.8$ resp. $+1.2$ γ ; Im 7. Versuch (Ausgangswert 18.1) wird nur ein Einstundenwert angeführt: $+0.9$ γ .

Das angeführte Normalmaterial ist somit relativ klein und bezieht sich auf perorale Belastung. Gewiss ist der C/S in sämtlichen Fällen unter 27 γ nach 2 Stunden gesunken, aber in 2 Versuchen ist die Abweichung vom Ausgangswert noch so gross wie +3.7 und +3.9 γ . Mit Rücksicht auf die grossen Variationen, die die Leberfälle zeigen, scheinen die vorliegenden Angaben für eine sichere Auffassung über die Unterschiede zwischen dem Ausfall der Sjöström'schen Belastungsversuche bei Normalfällen und pathologischen Fällen nicht ausreichend zu sein.

Das Material in Figur 2 wird in gewissem Masse dadurch reduziert, dass Fälle mit nur einer einzigen Beobachtung bloss dann von Interesse sind, wenn der Ausgangswert nach kurzer Zeit erreicht wird oder der C/S noch lange nach der Belastung hoch liegt. Aus einigen Versuchen, bei denen der erste Wert hoch und der zweite niedrig liegt, aber mehrere Stunden zwischen den beiden Bestimmungen verflossen sind, können keine Schlusssätze gezogen werden, wann die Senkung eingetreten ist.

Es ist auffallend, dass der C/S nicht selten mehrere Stunden lang nach der peroralen Belastung mit Citronensäuretabletten zu steigen fortsetzt. Mit Rücksicht auf die schnelle Resorption der Citronensäurelösung in unseren Versuchen dürfte nicht ausgeschlossen werden können, dass die Tabletten in gewissen Fällen nur langsam unter verlängerter Resorption der Citronensäure zerfallen.

Versuche mit normalem Ausgangswert in Figur 2 sind am zahlreichsten representiert, Versuche mit hohem Ausgangswert relativ gering. Die Variationen sind in sämtlichen Gruppen gross, sowohl was die Steigerung des C/S als auch deren Dauer anbetrifft. Es kann unmittelbar festgestellt werden, dass hohe Ausgangswerte nicht immer oder in grösserer Frequenz eine starke oder langdauernde Steigerung des C/S mit sich führen. Andererseits können in diesem Fall die Normocitrikämiefälle nicht als Normalmaterial betrachtet werden, da auch diese Leberfälle sind.

Von grösstem Interesse sind in diesem Zusammenhang die vielen Fälle, besonders solche mit stärkerer Hypercitrikämie, bei denen der Rückgang innerhalb der 2 ersten Stunden erfolgte. Wenn man auch in diesem Fall die Erreichung des Ursprungswertes +3 γ als ausreichend ansieht, so hat die Hälfte der Fälle in den 3 höchsten Gruppen in Figur 2 den Ausgangswert innerhalb 2 Stunden erreicht. Fälle mit peroraler Belastung werden einberechnet, aber es wird nur auf diejenigen peroralen oder intravenösen Versuche

Rücksicht genommen, bei denen eine Beurteilung des Belastungsergebnisses möglich ist. (siehe Diskussion oben): 1) Gruppe 34.9—47.8 γ . 3 Fälle von 6 (hierzu kommt ein aus technischen Gründen nicht aufgenommener Fall, bei dem der C/S 3 Stunden nach peroraler Belastung mit 2 g Citronensäure 6.8 γ niedriger lag als der Ausgangswert 81 γ). 2) Gruppe 29.0—32.7 γ : 4 Fälle von 7. 3) Gruppe 27.0—28.9 γ : 5 Fälle von 11. Für die verdächtig pathologische Gruppe 4) 25.0—26.9 waren die Zahlen 4 (5) von 7 Fällen.

Ein näherer Vergleich zwischen Sjöströms und unserem eigenen Material scheint in diesem Zusammenhang ohne Interesse. Das Wesentliche ist Folgendes:

Auch Sjöströms Material zeigt ebenso wie unseres, dass Hypercitrikämie bei Leberschäden des Menschen ohne Störung der Fähigkeit des Organismus vorkommen kann, peroral oder intravenös zugeführte Citronensäure zu eliminieren.

III. Diskussion der vorliegenden Tatsachen.

Es scheint somit aus unserem eigenen und aus der Durchsicht des Sjöström'schen Materiales mit voller Klarheit hervorzugehen, dass das Vorhandensein einer Hypercitrikämie wohl vereinbar ist mit der normalen Fähigkeit, bei Belastung zugeführte Citronensäure zu eliminieren. Unter solchen Umständen scheint der Schlusssatz berechtigt, dass die Hypercitrikämie als klinisches Symptom bei Leberkrankheiten keine Hemmung des Ci-Abbaus vorauszusetzen braucht.

Ci-Belastung ist keine irgendwie anwendbare Leberfunktionsprobe.

Sjöströms Nachweis der Hypercitrikämie als bedeutungsvolles diagnostisches Symptom bei gewissen Leberkrankheiten wird von der Diskussion nicht berührt.

Ein Versuch zur Erklärung der Ursachen für diese Hypercitrikämie bleibt solange hypothetisch, als die Ursache für das Vorkommen der Citronensäure im Blutserum und die Faktoren, die deren Menge regulieren, unbekannt sind. Hier soll bloss erwähnt werden, dass der eine von uns, A., in fortgesetzten Versuchen Resultate gefunden hat, die für einen nahen Zusammenhang zwischen Blutkalk und Citronensäure sprechen.

Zusammenfassung.

Man hat angenommen, die Hypercitrikämie, das diagnostisch wertvolle Symptom bei gewissen Leberkrankheiten, beruhe darauf, dass der Leberschaden primär oder sekundär zu einem verminderten Citronensäure-Abbau führe.

Bei Zufuhr von Citronensäure steigt der Citronensäuregehalt des Blutserums (C/S), um nach einer gewissen Zeit wieder auf den Ausgangswert zurückzugehen. Wir haben bei Citronensäurebelastungen von Normalmaterial und Leberfällen mit Hypercitrikämie gefunden, dass C/S mit derselben Schnelligkeit zum Ausgangswert unabhängig von dessen Grösse zurückgeht. Diese unsere Resultate zeigen ebenso wie eine Durchsicht von gewissem, in der Literatur vorgelegtem Material, dass Hypercitrikämie als klinisches Symptom bei Leberkrankheiten nicht auf einem gehemmtem Citronensäureabbau beruhen dürfte.

Citronensäurebelastung, die früher als Leberfunktionsprobe vorgeschlagen wurde, ist als solche nicht anwendbar.

Die vorliegende Untersuchungen sind mit geldlicher Unterstützung seitens der Stiftung »Therese und Johan Anderssons Minne» durchgeführt worden.

Literatur.

Alwall, N. und Nilsby I.: *Acta med. scand.* 1944, 116: 132. —
Mårtensson, J. *Acta physiol. scand.* 1940, 1, Suppl. — Sjöström, P.:
Acta chir. scand. 1937, 79, Suppl.

Aus dem Rockefeller-Laboratorium der Medizinischen Universitätsklinik
Lund, Schweden. (Direktor: Professor Dr. Sven Ingvar).

Studien über die Regulation vom Citronensäuregehalt des Blutserums IV.

Über die Einwirkung von Parathormon auf den Citronensäuregehalt des Blutserums, ein Beitrag zur Frage des Zusammenhangs zwischen Calcium und Citronensäure.

Von

NILS ALWALL.

(Bei der Redaktion am 3. August 1943 eingegangen).

Im Folgenden wird ein kurzer Bericht über eine Untersuchung der Einwirkung des Parathyreoidea-Hormons auf den Citronensäuregehalt des Serums (C/S) vorgelegt.

Für seine Studien über C/S als Diagnostikum bei Krankheiten der Leber und der Gallenwege hatte Sjöström, 1937, ein grosses klinisches Material gesammelt. Leber- und Gallengangsfälle kommen in überwiegender Anzahl vor und beanspruchen natürlicherweise das wesentliche Interesse. Unter dem übrigen wechselnden Material mit Abweichungen vom normalen C/S kommen auch 2 Fälle von postoperativer parathyreoopriver Tetanie mit gesenkten C/S-Werten (13 und 16 γ pro ml) vor, während 2 Fälle von Adenom der Parathyreoidea mit allgemeiner Ostitis fibrosa Hypercitrikämie zeigten (40 γ). Da die Fragestellung ausserhalb des Rahmens seiner Arbeit liegt, werden die Fälle nur nebenbei mit Diagnosen erwähnt. Auch Angaben über Blutcalcium fehlen. Unter Hinweis auf gewisse ältere Untersuchungen kommentiert S. in Kürze seine Befunde unter Betonung der Möglichkeit, dass die Citrat-Ionen mit ihrer Fähigkeit, die Relationen zwischen den verschiedenen Calciumfraktionen des Serums zu verschieben, — irgendwie bei diesen Krankheiten mitwirken würden —.

Tabelle 1.

Ver- suchs- tag	Zeit- punkt Uhr	Versuchsbedingungen	Ca γ pro ml	Ca mg %
1.	10.0	Kontrolle	62.5	10.5
2.	9.0	»	65.5	10.7
1.	7.45	Kontrolle	69.6	11.3
	11.0	»	68.1	11.3
	15.45	»	66.0	11.0
	23.0	»	70.3	11.2
2.	7.45	»	68.7	11.2
1.	8.0	Kontrolle	76.5	11.1
2.	8.0	13 Stdn nach Parathormon	94.7	15.6
	10.45	16 » »	96.1	15.1
1.	10.15	Kontrolle	74.7	11.3
2.	10.0	12 Stdn nach Parathormon	94.9	14.4
	17.45	20 » »	82.7	12.4
3.	10.0	36 » »	72.0	11.4

Die Resultate der hier vorgelegten Versuche, die einen Teil stattfindender Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Calcium und Citronensäure (Ci) im Blutserum ausmachen, sollen näher in einer späteren Arbeit behandelt werden, wobei auch die Möglichkeiten einer Erklärung für das physiologische Vorkommen von Ci im Blut diskutiert werden sollen. Hier mag nur erwähnt werden, dass die von S. erwähnte Theorie nicht genügend sein dürfte.

S. hat einige Beobachtungen von C/S-Veränderungen bei gestörter Parathyreoidea-Funktion gemacht, welche an der hiesigen Klinik bestätigt werden konnten. Für die Frage der physiologischen Bedeutung der Citronensäure schien es von grösstem Interesse, im Tierexperiment den zufälligen klinischen Befund der Hypercitri-kämie bei Überschuss von Parathormon zu studieren.

Versuchstier: Hunde von ungefähr 15 kg. Blutprobe nüchtern durch Herzpunktion. Da mehrere Blutproben im Laufe des Tages gemacht wurden, wurde das Tier erst nach der letzten Probe gefüttert. Bestimmung der Citronensäure nach Thunberg.

Das Resultat geht aus Tabelle 1 hervor, die zwei Kontrollver-suche und zwei mit Parathormon enthält. In den beiden ersten

Versuchen finden wir unbedeutende spontane C/S-Veränderungen im Laufe des Tages, auch bei verlängertem Fasten, in der gleichen Weise, wie Sjöström es beim Menschen konstatierte.

Nach Injektion von Parathormon steigt das Blutcalcium mit einem Maximum nach ungefähr 15—18 Stunden, um dann, unabhängig von der Grösse der Dosis, nach 1—2 Tagen auf den Ausgangswert zurückzugehen. (s. Collip 1938).

Nach Kontrolle des Normalwertes am Morgen wurde das Parathormon intramuskulär am Nachmittag injiziert. Das Resultat der Blutprobenuntersuchung, die 12—36 Stunden später gemacht wurde, geht aus den beiden letzten Versuchen in der Tabelle hervor. Im ersten Versuch ist eine maximale Steigerung auf 15.6 mg % zu verzeichnen. Im zweiten Versuch beträgt der höchste beobachtete Wert 14.4 mg %, was darauf beruht, dass dieses Tier eine etwas geringere Quantität Hormon erhielt. Keine Beeinflussung des Allgemeinzustandes.

In beiden Versuchen finden wir eine gleichzeitige Steigerung von Ci und Ca im Serum. Wenn bei längerer Beobachtungszeit im zweiten Versuch Ca zum Normalwert zurückgeht, verhält sich Ci in gleicher Weise. Wir haben noch zwei Versuche mit demselben Resultat.

Zusammenfassung.

Parathormon verursacht beim Hund eine gleichzeitige Steigerung von Calcium und Citronensäure im Blutserum. Beide sinken wenn die Hormonwirkung abklingt.

Die Untersuchung wurde mit finanzieller Unterstützung der Stiftung »Therese und Johan Anderssons minne» ausgeführt.

Die Firma A/B Medicinalco, Kopenhagen (wissenschaftlicher Leiter: Dr. med. Eric Jacobsen) hat liebenswürdigerweise Parathormon für diese Versuche zur Verfügung gestellt, wofür ich meinen verbindlichsten Dank ausspreche.

Literatur.

Collip, B.: Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmethoden Abt. V, 3: B, 1 Berlin und Wien 1938, S. 801. — Sjöström, P.: Acta chir.scand. 1937, 79, Suppl.

From the hospital of »De gamlès By», Copenhagen. Chief physician:
Torben Geill, M. D.

The Course of Diabetes Mellitus During Old Age.

A Report of 25 Cases of Spontaneous Recovery from Diabetes Mellitus in Aged Persons.

By

VAGN SCHMIDT.

(Submitted for publication October 11, 1943).

Introduction.

Generally diabetes mellitus is considered an irreparable defect, a chronic disease: »There is scarcely any exception to the rule that once a person, young or old, becomes a diabetic, he is a diabetic for life. The degree of diabetes may become more severe with time. Even under controlled conditions the diabetes rarely becomes less severe» [A. J. Carlsson (3)]. Or »Once a diabetic, always a diabetic» [E. J. Joslin (11)].

However, some single cases of recovery from diabetes have been reported, e. g. by Ranström (19) who in 1943 reported a case of spontaneously cured diabetes in a 64 years old man, who on account of a pancreatitis caused by a cholelithiasis, got insufficiency of both the exo- and the endocrine components of the pancreas. The so caused diabetic state lapsed again, and by the section a hypertrophy of the island tissues was found while the pituitary and the thyroid glands showed nothing abnormal.

While diabetes caused by a primary (innate) defect of the islands of Langerhans can hardly be supposed to have any chance of recovery, diabetes originating from a secondary affection of a for-

merly efficient island apparatus seems to hold a certain possibility of healing even if the latter must be considered a very rare occurrence. A case in this line is mentioned by E. Garde (7) in 1937.

On the other hand, it is fairly well known that diabetes of pituitary origin sometimes may disappear or even pass into a state of hypoglycemia. According to Mainzer (15) such a pituitary diabetes should occur frequently in aged persons. He finds that the triade diabetes, adiposity, and arterial hypertension, characterizing the diabetes of involution years, shows great similitude to Cushing's syndrome and is not found in connection with the diabetes caused by a primary hypofunction of the islands. He therefore establishes the following groups:

1) *Primary pancreas-diabetes*: Experimental diabetes after total or partial extirpation of the pancreas; juvenile diabetes; diabetes following pancreatitis and destruction of pancreas by tumours; bronze-diabetes.

2) *Primary pituitary diabetes*:

a) Eosinophilogenic diabetes: Accompanying acromegaly.

b) Basophilogenic diabetes: Accompanying Cushing's syndrome, »fette Hochdruckdiabetes des Involutionalters».

3) *Primary suprarenal diabetes*: Accompanying tumours in the suprarenal glands.

Thus a case of transitory diabetes, presumably of pituitary origin, has been reported in 1937 by M. Norn (18). Diabetes had been stated in a 62 years old woman who was then treated with large doses of insulin. Six years later the insulin treatment could be dispensed with completely. At 73, the patient showed symptoms of pituitary hypofunction while the island apparatus appeared to be undamaged. Norn's working hypothesis, however, was opposed by E. Garde (7) who asserted among other things firstly, that the noted improvement of the patients carbohydrate metabolism might be explained by a loss of weight amounting to 16 kg during four years, secondly, that it was dubious if recovery in the strict sense of the word had actually taken place.

That the pituitary gland influences the carbohydrate metabolism is, however, seen e. g. from the case where Cannovo obtained an improvement of a diabetes that had proved resistant to insulin,

by exposition of the pituitary region to X-rays. Likewise, Chabanier, Puech, Lobo-Onell & Lelu have described a patient with a severe juvenile diabetes complicated with pulmonary tuberculosis, where Puech carried out extirpation of the anterior pituitary gland resulting in considerable improvement of the diabetic state during the year of survival of the patient. These findings concord with several facts derived from animal experiments. Since the fundamental work of Houssay in 1927, it has been demonstrated that the anterior pituitary gland seems to contain substances of great importance to the origination and course of diabetes.

Thus, Dohan, Fish & Lukens (5) were able to produce permanent diabetes in dogs by intraperitoneal injection of steadily increasing doses of anterior pituitary extract through periods of 14 to 43 days. In some of the dogs, an obvious atrophy of the islands of Langerhans was observed indicating that the diabetes had primarily been caused by the loss of function of the latter. If, however, large doses of protamine insulin were administered simultaneously, Marks & Young (16) were able to prevent the development of diabetes, the degeneration of the islands, and the reduction of the insulin content of the pancreas following the pituitary treatment without insulin. In cats, insulin treatment during the periods of hydropic degeneration was able to produce restoration of the islands accompanied by *permanent* recovery of the animals [Lukens & Dohan (13)]. By the administration of anterior pituitary extracts to completely depancreatized dogs, the diabetic state of the latter was aggravated. This diabetogenic principle of the pituitary gland was said to have no effect under conditions involving deficiency of the liver [Best & Taylor (1)].

These circumstances explain the fact that patients with hyperpituitary syndromes (e. g. acromegaly) often suffer from diabetes (Cushing states in 12 % of all cases). Likewise, Cushing among others has observed spontaneous fading of the symptoms of diabetes in patients whose acromegaly merged into a hypopituitary state.

Through investigations on the occurrence of diabetogenic hormone in urine, Tage Bjering (2) has shown that in the cases of certain diabetics an absolute increase of the diabetogenic principle could be demonstrated while in other cases no such increase in comparison to normal persons in good health was to be found.

On this background, H. C. A. Lassen & Leif Hansen (12) have carried out some beautiful experiments. Anterior pituitary extract gained by alkaline extraction was injected into normal and diabetic experimental persons. In both cases a pronounced diabetogenic effect was seen coinciding with a substantial increase of the excretion of ammonia.

Independent of the pituitary gland certain other endocrine organs may influence the diabetes. Thus the suprarenal glands seem to be of great importance; with dogs and cats, Long & Lukens have demonstrated that adrenalectomy influenced pancreatic diabetes in much the same manner as extirpation of the pituitary. And in 1940, N. E. Lundberg (15) showed by animal experiments that the adrenals play a great part by the so-called pituitary effect on carbohydrate metabolism.

The thyroid gland also is of great importance. Yet thyroxin has no immediate effect on blood sugar, but when large doses are administered daily for a week or more, profound changes in carbohydrate metabolism are observed. Patients suffering from Graves' disease often exhibit slight hyperglycemia and glucosuria, but a severe diabetes is not elicited by an increased rate of thyroxin secretion. A similar state may be produced in animals by administration of thyroxin. Hereby the liver glycogen is made more easily mobilizable, and suprarenine promotes hyperglycemia while insulin causes a less pronounced fall in blood glucose than normally. If the administration of thyroxin is continued a loss of liverglycogen and also muscle glycogen is induced. At this stage the animals are very susceptible to insulin while suprarenine does not cause the prolonged rise in blood glucose previously noted.

The thyrotropic hormone of the anterior pituitary affects liver glycogen through liberation of thyroxin. Thyroxin, by increasing cellular activity, causes an augmentation of carbohydrate oxidation and presumably also an increased rate of hepatic gluconeogenesis. Its effect on blood glucose is the resultant of these two effects [Best & Taylor (1)].

Extirpation of the thyroid gland makes an animal more susceptible to insulin. Removal of most of the thyroid from a diabetic suffering also from hyperthyroidism decreases the insulin requirement. A disparagement of the function of the thyroid gland is

said often to occasion a secondary hyperinsulinism with low blood glucose content. Likewise it is told that in the literature only a dozen of cases of diabetes associated with myxedema are described, while on the other hand the combination of diabetes with Graves' disease occurs rather frequently [E. Garde (7)].

Beside those already mentioned, certain other factors may influence the diabetic symptoms. Thus, increased muscle activity by augmenting the combustion of carbohydrate in the muscles may to some degree diminish the diabetic symptoms and the need for insulin. Furthermore, loss of weight and diminished uptake of food will tend to the same end. Finally, a rise of the renal threshold may result in an aglucosuric, but yet hyperglycemic condition in which case, consequently, a urine test alone would show that the diabetes had seemingly disappeared.

Own investigations.

In »De gamles By» a decrease of the diabetic symptoms in aged persons with consequent diminution of doses or even withdrawal of insulin has often been observed. An attempt has been made to analyze the cases comprised in the records on diabetics from the past three years in order to find the causes of this phenomenon.

Material:

Out of 108 diabetics it was found that 25 had had their insulin doses reduced or done away with altogether while the rest (83) either had grown worse or had remained constant.

Out of the »recovered» an astonishingly great part (i. e. 22) proved to be females, while out of the »not recovered» 49 were females against 34 males.

In order to find out if there should be any difference with respect to the kind of diabetes of the two groups the age at which the disease has been stated has first been looked into:

Scheme No. I.

Age	«Not recovered»			«Recovered»		
	Females	Males	Total	Females	Males	Total
40—45 years ...	1	0	1	0	0	0
45—50 »	1	1	2	0	1	1
50—55 » ...	1	3	4	3	0	3
55—60 »	3	2	5	3	0	3
60—65 »	6	3	9	3	1	4
65—70 » ...	9	14	23	4	0	4
70—75 »	11	5	16	6	0	6
75—80 »	8	2	10	2	1	3
80—85 »	7	2	9	0	0	0

In none of the groups juvenile diabetes has occurred; in both groups the presence of diabetes has been stated at an advanced age. The majority of cases have been stated at an age of 65 to 75 years. In spite of the smallness of the material it must be considered an established fact that the two groups exhibit no difference with respect to the age of origination of the disease.

A more particular analysis of the cases with a special view to the possibility of a difference with regard to the frequency of cholelithiasis and of the Mainzer triade (diabetes, adiposity, arterial hypertension) is found in

Scheme No. II.

	«Not Recovered»		«Recovered»	
	Males	Females	Males	Females
Total number	34	49	3	22
Insulin-treated	17	32	3	22
Average dose	24.8 i. u.	35.2 i. u.	28.4 int. units	
Time of survival after diagnosis of diabetes	5.9 years	6.7 years	8.4 years	
Cholelithiasis	4	12	0	3
Arterial hypertension, total	11	25	1	11
A. h. + adiposity	6	14	0	8
A. h. ÷ adiposity	5	11	1	3

Out of the »not recovered» 34 had not had insulin but had been able to manage by keeping a diet void of carbohydrate, while 49 had had insulin administered to them. From scheme no. II it is seen that the dose of insulin has been of about the same magnitude in both groups. It is seen that on the average the »recovered» have survived for 8.4 years after the diagnostication of the diabetes, about a year and a half more than the »not recovered». This difference, however is no small that on account of the smallness of the material it cannot be considered significant.

Regarding cholelithiasis there is no difference to explain the different course. If the »recoveries» should be explained by regeneration of the islands following transitory lesions of pancreas caused by cholelithiasis, one would have expected to find a greater number of cases of cholelithiasis in the group of »recovered». Furthermore, none of the records contained descriptions of cases liable to be explained as insufficiency of the exocrine function of the pancreas. These seem to occur no cases similar to the one described by Ranström.

Also with regard to the Mainzer triade the two groups correspond. The triade has only been conspicuous in a fourth or a third of the cases with no marked difference between the groups. So nothing seems to indicate the existence of any difference regarding the primary cause of the diabetes in the two groups. Nor does this material afford any support of Mainzer's theory concerning a constant difference between senile and juvenile diabetes.

As to the 25 »recovered» diabetics, the insulin dose has gradually been diminished in accordance with the fall in the blood glucose and the disappearance of the glycosuria, so 16 (14 females, 2 males) could finally do without insulin while the remaining 9 finally only got 8 international units a day against considerably larger doses at the beginning of the treatment.

Out of the 16 patients whose diabetic symptoms disappeared completely, 10 survived on the average for 1 year and 10 months from the cessation of the disease (varying from 2 months to 4 years and 5 months).

The six remaining patients still abide in »De gamles By»; they have been examined more closely. Their case records are briefly stated as follows:

1) Female, A. A., 72 years, born 1871, admitted October 15, 1940.

Healthy till 1930, then stated a malignant blood-disease that could not, however, be stated in «D. G. B.» October 15, 1940 stated diabetes, fasting blood glucose 0.316—230 %, urine glucose 1—2 %. Administered 16 international units insulin daily. The morning blood glucose then adjusted itself at abt. 0.170 %.

During the next year the morning blood glucose grew lower and lower till October 1941 when it was abt. 0.100 % and the urine was quite free of sugar. December 1941 insulin was stopped. Ever since the fasting blood glucose has remained at 0.070—0.100 % and the urine has been free of glucose in spite of unrestricted diet and unchanged appetite and food intake.

Blood pressure 165/95, height 170 cm, weight 66.5 kg. *Glucose tolerance* (June 24, 1943): Curve too «prolonged», but apart from that normal.

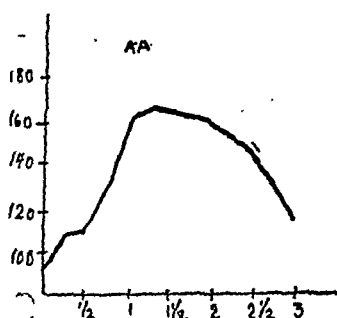


Fig. 1. Glucose Tolerance Curve (Patient no. 1).

Basal metabolic rate: 94 % (June 24, 1943). *Roentgenogram of sella turcica*: Natural. *Hormone analysis* (June 22, 1943): Excreted 15 units of gonadotropine (normally 15—180).

For this patient no certain cause of the «recovery» can be established. The island tissue may have been regenerated during the insulin treatment in a similar way as mentioned in connection with Mark's and Young's animal experiments. There might be an extremely low secretion of diabetogenic hormone; at any rate the secretion of gonadotropin from the pituitary gland is low.

2) Female, I. K., 72 years, born 1870, admitted October 5, 1942.

5 years earlier a transitory hemiparesis. 10 years before admission stated diabetes, treated with insulin and diet. At admission found morning blood glucose 0.205—230 % and urine glucose abt. 1 %. Then administered 16 int. units insulin daily, after which the fasting blood glucose in course of time steadily decreased and the urine became free of glucose. So insulin was discontinued May 7, 1943 because the morning blood glucose was nearly constant: 0.09—0.11 %. After the withdrawal the urine remains free of glucose and the fasting blood glucose adjusts itself at 0.11—0.12 %.

Loss of weight has not been stated, and appetite as well as food intake is said to have been unchanged during the ten years.

B. pr. 145/100, Height 155 cm, weight 65.8 kg. B. M. R. 'July 3, 1943): 93 %. *Roentgenogram of sella turcica*: Natural. *Glucose tolerance*: Curve markedly abnormal, both too high and too prolonged. *Hormone analysis*: Excreted less than 5 units (normally 15—180) gonadotropin in the urine.

In this case no reliable explanation of the course has been found. Accordingly, the tolerance curve is markedly abnormal, showing that the fasting blood glucose can not be used as sole criterion of the

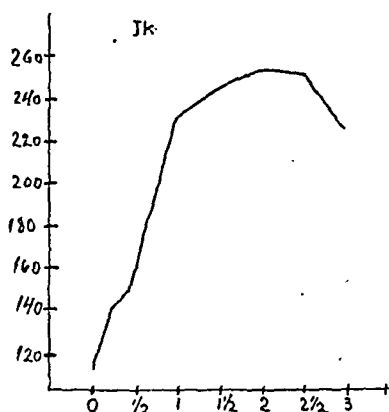


Fig. II. Glucose Tolerance Curve (Patient no. II).

presence or absence of diabetes [E. Garde (8)]. The possibility of a diminished secretion of diabetogenic principle must, however, be taken into consideration especially in view of the low secretion of gonadotropin.

3) Female, L. H., 80 years, born 1862, admitted October 30, 1939.

16 years before admission stated diabetes, treated with insulin, at admission got 40 int. units zinc-protamine-insulin daily; morning blood glucose 0.145—.199 %; urine mostly free of glucose. Continued with 40 int. units daily, fasting blood glucose 0.130—.200 % till autumn 1940 when the blood glucose had adjusted itself at 0.100—.120 % after which only 32 int. units daily. The falling tendency of the blood glucose remained, and the insulin dose was gradually lowered till May 27, 1941 when insulin was discontinued. Yet the morning blood glucose stayed at 0.09—.11 % and urine free of sugar. While appetite and food intake till 1943 have been quite unchanged, lately they have decreased considerably and on the whole the patient has grown duller and weaker.

May 20, 1943 the weight was 70 kg, June 19, 1943: 63 kg, that is a considerable loss of weight during a month. On account of the dementia of the patient it has not been possible to examine her more closely. The *glucose*

tolerance curve is so flat that it must be considered a failure. *Hormone analysis* (June 22, 1943): Excretion: 45 units gonadotropin pr. day (normally 15—180).

For this patient the loss of weight may have been of some importance to the curing of the diabetes but unfortunately it has proved impossible to decide if other factors have cooperated.

4) Female K. P. S., 64 years, born 1878, admitted February 13, 1939.

Previously well. Had regular menstruation from 15 till 55 years, but never pregnant. 1923 stated diabetes, treated with insulin, at admission 28 int. units zinc-protamine-insulin daily together with weighed diet. During the four months preceding admission grew more and more tired and dull, immediately before had transitory hemiparesis. At admission found fas-

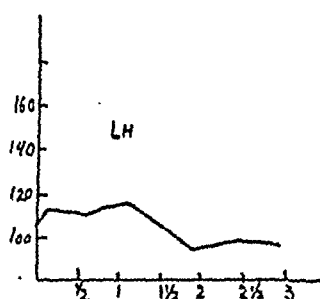


Fig. III. Glucose Tolerance Curve (Patient no. III).

ting blood glucose abt. 0.225 % so as much as 40 int. units had to be administered after which the morning blood glucose adjusted itself at 0.16—0.20 and urine glucose at abt. 1 %. Besides, the patient was pronouncedly arteriosclerotic, had hypertension (220/110), adiposity and myocardic degeneration.

After this managed tolerably well till summer 1940, when she had several petty cases of insulinintoxication. The fasting blood glucose had exhibited a falling tendency and was now at 0.140—0.170 % so the insulin dose was lowered to 32 int. units. The falling tendency continued down to 0.10—0.14 %; since Nov. 12, 1940 only 16 int. units daily were administered.

During the interval July 17—August 1, 1940 the pt. had been removed to the surgical dept. on account of jaundice, presumably caused by hepatitis.

During the following years the fall in fasting blood sugar continued (0.07—0.10 %); since April 27, 1943 insulin could be dispensed with and patient given unrestricted diet without causing any change. During the previous period she had not been able to perspire, had been susceptible of cold, relaxed, tired, and giddy. On the other hand, the appetite and food intake are said to be quite unchanged.

Did not look myxedematous, but there was sparing hairgrowth on eyebrows and pubis, none in axillae. Adipose no longer, weight 66.5 kg.,

height 158 cm (May 1943) In course of the following months the weight, moreover, has decreased: June 20: 59.2 and July 12: 55.5 kg.

B. pr. (July 12): 170/100. Sometimes albuminuria 'nephrosclerosis?'. No other clinical signs of Stewart-Morels syndrome.

Roentgenogram of skull: Sclerosis of internal carotid artery. Hyperostosis frontalis interna.

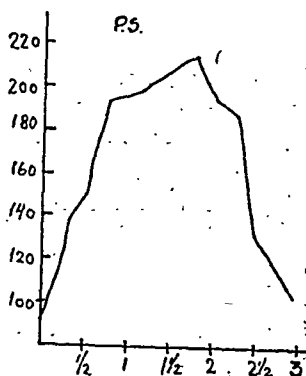


Fig. IV. Glucose Tolerance Curve (Patient no. IV).



Fig. V. Roentgenogram of the Skull: Hyperostosis frontalis int. (Patient no. IV).

B. M. R. (May 14, 1943): 64 %. *Glucose tolerance:* Curve nearly normal, a little too »prolonged». *Hormone analysis:* Excreted 45 units of gonadotropin (normally 15—180).

Considering that the patient, as we have seen, presented a few hypopituitary symptoms, one might suppose that the fall in blood glucose was due to e. g. a decreased secretion of the diabetogenic or

thyreotropic principle. If this were correct it should be possible to reproduce the former state by supplying the anterior pituitary hormones in the same manner as H. C. A. Lassen & Leif Hansen demonstrated it in the experiments mentioned in the introduction. This was tried in the following manner: Since June 23, 1943 one ampoule of »Preloban»¹ Bayer corresponding to 25 units was in-

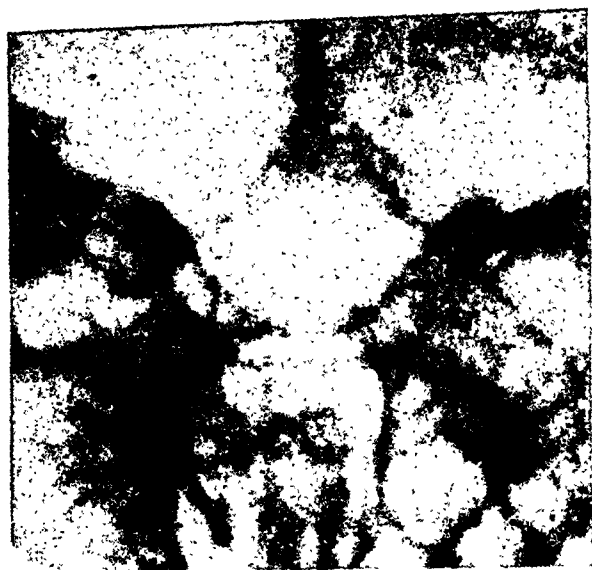


Fig. VI. Sclerosis of the internal carotid artery (Patient no. IV).

jected intramuscularly every evening and since June 27 both morning and evening. Then the fasting blood glucose and the diurnal urine were controlled. The experiment was concluded on July 13, 1943.

During the experiment the morning blood glucose rose to a somewhat higher level (0.103—1.23 %) than during the preceding time (0.07—1.10 %); simultaneously a light glucosuria (abt. 0.2 %) appeared and the basal metabolism increased to 89 %. No other change in the condition of the patient was observed.

Even if the experiment is not absolutely convincing, it seems to show to a certain degree what was expected. The cured diabetes surely may be explained by the waning influence of the pituitary on the carbohydrate metabolism. This explanation is confirmed by the other findings.

¹ »Preloban» has kindly been put at my disposal by »Danigef» Ltd.

5) Female A. N., 80 years, born 1862, admitted July 15, 1937.

Previously healthy apart from some gallstone fits. At admission adiposity, hypertension (180/100), and myocardic degeneration were found. May 9, 1940, glucose was found in the urine, but not till 1942 did the patient present diabetic symptoms: Fasting blood glucose 0.318 %, for which reason 24 int. units of insulin were given daily from February 2, 1942 after which the morning blood glucose was 0.14—0.19 % and urine glucose 2—4 %. In course of the following time the blood glucose level sank and the urine became free of glucose. The insulin dose was gradually diminished, and June 4, 1942 insulin was discontinued because the fasting blood glucose was 0.07—0.095 % and during the foregoing time several petty cases of insulin reaction had occurred.

Appetite and food intake had remained unchanged.

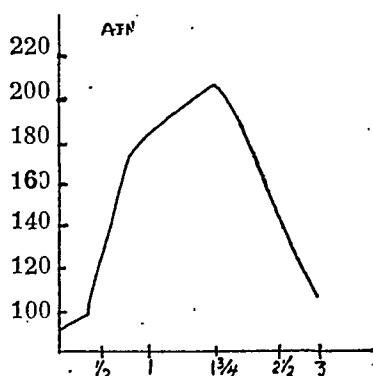


Fig. VII. Glucose Tolerance Curve (Patient no. V).

Presented no clinical symptoms of pituitary insufficiency or Stewart-Morel's syndrome. *Roentgenogram of skull* (July 1, 1943): Some hyperostosis frontalis. int. Sella turcica: Nat. B. pr.: 170/70. Height: 161 cm, weight: Sept. 23, 1940: 79.6 and June 18, 1943: 74.8 kg. *B. M. R.*: (June 23, 1943): 110 %. *Glucose tolerance* (June 23, 1943.): Curve nearly normal, yet somewhat high and prolonged. *Hormone analysis* (July 2, 1943): Excreted 90 units gonadotropin (normally 15—180).

In order to investigate the influence of the anterior pituitary on the dwindled diabetic state, from July 3, 1943 one ampoule and from July 8 two ampoules daily of «Preloban» Bayer¹ was administered. This caused a significant increase of fasting blood glucose; it now went up to 0.099—0.145 %. Simultaneously a glucosuria of 0.2—0.4 % appeared.

This patient as little as the other one did present any other symptoms during the experiment, but in this case there seems to

¹ «Preloban» has kindly been put at my disposal by «Danigefa» Ltd.

be no doubt about the diabetogenic effect of the anterior pituitary preparation. In spite of the normal excretion of gonadotropin it might be possible to explain the curing of the diabetes by a diminished secretion of the diabetogenic principle; on the other hand, in this case a considerable loss of weight has occurred also.

6) Female B. J., 78 years, born 1865, admitted May 23, 1939.

No severe illness till 1937 when the patient was treated with radium for a cancer corp. uteri which has not since given rise to any symptoms. In April 1939 a haemorrhagia cerebri with hemiparesis sin. During the successive stay at hospital diabetes was stated (May 8: Fasting blood glucose 0.17 %). In »D. G. B.» found morning blood glucose abt. 0.2 %; urine contained 1—2 % of glucose. As the blood glucose showed a tendency to increase, since July 17, 1940 16 int. units of insulin were adminis-

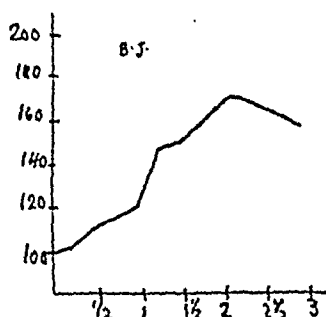


Fig. VIII. Glucose Tolerance Curve (Patient no. VI).

tered daily which again was discontinued from October 17 because the blood glucose had soon again begun to fall and the urine had become free of glucose. In spite of unrestricted diet the fasting blood glucose kept its falling tendency down to 0.09—1 % and the urine remained free of glucose.

Appetite and food intake invariably good.

B. pr. 135/70 *Basal metabolic rate* (May 17, 1943): 63 %. Clinically, no distinct symptoms of myxedema or pituitary insufficiency. *Roentgenogram of sella turcica*: Natural. *Glucose tolerance*: Curve obviously abnormal, too prolonged. *Hormone analysis* (June 22, 1943): Excreted 10 units gonadotropin (normally 15—180).

Since June 22 administered tabl. gl. thyr. no. II, 1 tablet a day, and since July 8, 2 tablets daily after which blood glucose and urine glucose were controlled. In course of the experiment an obvious increase was observed, the fasting blood glucose adjusting itself at 0.114—0.150 %.

In this case the hypometabolism seems to explain the symptomatic recovery because it was possible to reproduce the former

condition by administration of thyreoidine. The primary cause might be a decreased production of the anterior pituitary principles; at any rate the excretion of gonadotropin seems to be low.

Conclusion:

Out of the six patients two were found to have an obviously decreased excretion of gonadotropin; (in the remainder the values found were low). In two other cases it seems that hypopituitarism has »cured» the diabetes, in one, hypothyroidism, and in one, lessened appetite and food intake.

Out of the remaining nineteen »recovered», hypothyroidism was found in in two; the records of two others, report that appetite and food intake had obviously decreased. None of the 25 patients showed symptoms of suprarenal insufficiency and in no case increased muscle activity has occurred.

Out of the 25 cases the following causes of the cessation of the diabetic symptoms have been found:

Hypothyroidism	3
Loss of weight, lessened food intake	3
Hypopituitarism	2
Regeneration of island tissue (?)	1

In the remaining cases it has not been possible to assign any explanation to the observed course of the disease.

From the deliberations and investigations mentioned it is, then, possible to establish that the course of diabetes mellitus in aged persons in a considerable number of cases may lead to improvement or even recovery from the diabetic condition. The causes hereof may be the following:

- 1) Regeneration of island tissue in case of secondary diabetes.
- 2) Hypopituitarism attended with ceased or reduced production of the diabetogenic (or perhaps thyreotropic) principle.
- 3) Hypothyroidism.
- 4) Suprarenal diseases.
- 5) Increased muscle activity.
- 6) Loss of weight, lessened food intake.
- (7) Nephropathia associated with aglucosuric hyperglycemia).

Thus recovery in the strict sense of the word does not occur except in the case of regeneration of the island tissue. This is also shown by the fact that in most cases the tolerance curves after the »recovery» have remained more or less abnormal. But it is important to bear this course of diabetes in aged persons in mind because insulin intoxication might else pass unnoticed and arterial sclerosis be made responsible of its symptoms.

Summary:

Out of 108 cases of diabetes mellitus in aged persons, 25 were found to be improved or lead to recovery. A brief statement is made of the circumstances liable to influence the carbohydrate metabolism, emphasizing the importance of the thyroid and pituitary glands. 25 cases involving decrease of the diabetic symptoms have been examined; only in a few cases a reliable explanation hereof has been found. Six cases have been subjected to a more particular investigation and are briefly narrated. In two out of these cases hypopituitarism is found, in one hypothyroidism. By the administration of anterior pituitary extract and thyreoidine, respectively, the former diabetic condition was to some degree restored. In one case the cause of the seeming recovery apparently was lessened food uptake.

Finally, a scheme is formulated comprising the possible causes of symptomatic recovery from diabetes mellitus.

References.

- 1) Best, C. H. & N. B. Taylor: »The physiological basis of medical practice» London, 1939, 935. — 2) Bjerling, Tage: *Hospitalstidende*, 1938, 81, 175. — 3) Carlsson, A. J.: Cowdry: »Problems of ageing», London, 1939, 371. — 4) Chabanier, H. P., C. Puech, Lobo-Onell & E. Lelu: *Presse med.*, 1936, 44, 986—989. — 5) Dohan, Fish & Lukens: *Endocrinology*, 1941, 28, 341. — 6) Foglia, V. G., R. Gerschman, A. D. Marenzi, J. M. Munoz & C. T. Rietti: *Cpt. rend. soc. biol. Paris*, 1937, 126, 152—153. — 7) Garde, Erik: *Ugskr. f. Lg.* 1937, 99, 602. — 8) Garde, Erik: *Udviklingen af diabetes mellitus*. Disp. 1936. — 9) Holst, J. E.: *Mdskr. f. pr. Lg. & soc. Med.*, 1941, 89—114. — 10) Houssay, B. A. & C. T. Rietti: *Cpt. rend. soc. biol. Paris*, 1937, 126, 620—622. — 11) Joslin, E. P.: »The treatment of diabetes mellitus», London, 1937. — 12) Lassen, H. C. A. & Leif Hansen: *Acta*

med. scand., 1938, 89, 288—299. (Hospitalstidende, 1937, 80, 1145—1163). — 13) Lukenš, F. D. W. & F. C. Dohan: Science, 1940, 92, 222—223. — 14) Lundberg, N. E.: Nordisk Medicin, 1940, 8, 173. — 15) Mainzer, F.: Schweiz. med. Wschr., 1936, 17, 546—549. — 16) Marks, H. P. & F. G. Young: J. Endocrinology, 1936, 1, 470. — 17) Marks, H. P. & F. G. Young: The Lancet, 1940, 1, 493. — 18) Norn, M.: Ugeskr. f. Lg.: 1937, 99, 547. — 19) Ranström, S.: Nordisk Medicin, 1943, 18, 969—973. — 20) Thomson, David L.: J. A. M. A. 1940, 115, 2169.

(From the Psychiatric Department of the Karolinska Hospital, Stockholm,
Professor Viktor Wigert †, Professor Erik Essen-Möller.)

The Pancreatic Secretion in Manic-Depressive Psychosis, Studied by Means of Secretin.

By

MARTIN EKBLAD.

(Submitted for publication October 11, 1943).

The mental fluctuations of the manic-depressive psychosis are no doubt closely allied with reversible fluctuations in the functional equilibrium of the vegetative nervous system in the different organs of the body. Thus Hedström (1936), like others before him, observed that the depressive phase of the psychosis (melancholia) was accompanied by lowering of the gastric acidity, and Henry (1931) and others observed that persons suffering from depression showed roentgenologic signs of hypotonia and hypomotility in the intestinal canal.

Lagerlöf (1942), examining the pancreatic secretion of healthy persons after the injection of secretion, found that the volume, bicarbonate content and enzymatic content all remained relatively constant in repeated tests with the same person. The values varied more, however, from person to person, especially for the enzymatic content. The individual differences as regards secretion of enzymes may be partly due to differences in the tonus of the vegetative nervous system. Thus Lagerlöf demonstrated with repeated tests on the same person that the subcutaneous injection of 1.5 cg of pilocarpine hydrochloride about triples the enzymatic secretion per unit of time, but has practically no effect on the vo-

lume and bicarbonate content, and that 1 to 1.5 mg of atropine sulphate reduces the enzymatic secretion to about one-third, but has no effect on the volume and bicarbonate content.

If, therefore, the manic-depressive psychosis is associated with changes in the tonus of the vegetative nervous system, it might be possible to demonstrate disorders in the secretion of amylase per unit of time in patients with the latter disease.

Disorders in the pancreatic function of this nature would explain a number of the dyspeptic troubles from which manic-depressive patients often suffer. Furthermore, they would, if of severe degree, provide a source of error when judging the condition of the pancreas by means of Lagerlöf's secretin test.

In the present investigation, Lagerlöf's methods were used both for taking the specimens of duodenal juice and for their chemical examination. All the specimens were taken at the same time in the morning with the patient in the fasting state. The patients were given one clinical unit of secretin (Astra) intravenously per kilogram of body weight.

The results of the investigation are seen in the attached table. Eleven patients, all in a depressive phase of manic-depressive psychosis (melancholia) were examined. One patient (case 4) was also examined while he was in a manic phase. Another patient (case 1) was re-examined after she had improved. Two other patients were re-examined both when they had improved and when they were recovered (cases 8 and 9).

All the patients had acid gastric juice with a positive Congo reaction. The stools, examined with the ordinary laboratory methods, were normal in every case.

The volume of duodenal juice secreted during the sixty minutes after the injection of secretin averaged 182 ± 12 cm³, with a standard deviation of 41 ± 9 cm³. (In this, as in the following statistical calculations, only the result of the first test was included from the four cases examined on more than one occasion). The corresponding figures in Lagerlöf's series of 48 healthy persons were 202 ± 4.3 cm³ and 29 ± 2.5 cm³, respectively. The difference between the averages was thus 20 ± 13 cm³.

The bicarbonate content, reckoned in cubic centimeters of tenth normal bicarbonate solution, averaged 166 ± 13 cm³, with a standard deviation of 44 ± 9 cm³. The corresponding figures in

Lagerlöf's normal series were $194 \pm 6.0 \text{ cm}^3$ and $41 \pm 4.2 \text{ cm}^3$, respectively. The difference between the averages was thus $28 \pm 14 \text{ cm}^3$.

The amylase secretion calculated in «amylase units» averaged 712 ± 70 with a standard deviation of 232 ± 49 . The corresponding figures in Lagerlöf's series were 637 ± 29 and 200 ± 20 , respectively. The averages thus differed by 75 ± 76 .

In the present series of eleven melancholic patients, the volume of duodenal juice obtained after the injection of secretin and its bicarbonate content were slightly lower on the average than in Lagerlöf's normal series. The average amylase content, on the other hand, was slightly higher. There is no significant difference, however, between the two series.

Comparison of the values after several tests with the same patient reveals no constant change in the volume or bicarbonate content in connection with the improvement or recovery of the patient. On the other hand, in all three cases where the test was repeated after the patient had improved or recovered, the amylase values after the secretin injections were lower than at the first test, when the patient was most ill.

The present series shows that the changes in the volume or composition of the pancreatic juice which may occur in connection with melancholia are not of such magnitude as to explain the dyspeptic troubles of melancholic patients or to cause a source of error when using the secretin test for the diagnosis of pancreatitis.

Summary.

The pancreatic juice of eleven patients in a depressive phase of the manic-depressive psychosis with no demonstrable organic injuries in the gastro-intestinal canal or its glands was examined after the injection of secretin according to Lagerlöf.

The values for volume, bicarbonate content and amylase content corresponded with the values Lagerlöf found in a normal series. Consequently, melancholia does not seem to affect the results of the secretin test.

Case	Sex	Record nr.	Diagnosis	Age	Weight kg.	Height cm	Date of the test	Congo reaction in gastric juice	Alkal. total acidity in gastric juice	Notes
1.	♀	412/40	Manic-depressive psychosis	46	57	165	21/10—40	+	54	11
					60		14/11—40	+	44	1
2.	♂	332/40	» » »	31	85	179	31/10—40	+	63	7
3.	♀	130/41	» » »	21	80	176	5/4—41	+	80	11
4.	♂	270/41	» » »	47	78	178	8/5—41	+	40	17
					80		25/9—41	—	20	21
5.	♂	283/41	» » »	57	65	172	21/5—41	+	62	21
6.	♂	317/41	» » »	20	56	164	4/6—41	+	70	4
7.	♀	377/41	» » »	46	48	149	2/7—41	+	64	17
8.	♂	394/41	» » »	45	65	175	15/7—41	+	35	2
					66		5/8—41	—	3	10
					69		16/9—41	+	37	12
9.	♂	438/41	» » »	22	73	174	12/8—41	+	72	1
					75		21/8—41	+	74	2
					77		2/9—41	+	80	3
10.	♂	520/41	» » »	40	71	171	22/9—41	+	28	4
11.	♀	537/41	» » »	18	60	165	3/10—41	+	49	5

Regurgitation cm ³ in 60 min.	Volume cm ³ in 60 min.	Bicarbonate cm ³ N/10 in 60 min.	Amylase units in 60 min.	Comments
0	209	192	557	Depressed, inhibited, "feel dead".
0	205	181	387	Better but still depressed and inhibited.
0	158	150	464	Moderate depression and inhibition; dyspeptic troubles.
0	262	247	983	Moderate depression, slight anxiety.
0	176	184	704	Moderate depression and inhibition, moderate anxiety.
0	195	181	704	Excited, lay in bed and chatted and laughed contentedly to himself.
0	237	228	1245	Restless worry, hypochondriasis, no localized anxiety.
0	152	133	564	Moderate anxiety and unrest localized to the epigastrium; slightly inhibited.
0	163	124	562	Depressed, self-accusations, inhibited, plucked restlessly with her fingers.
0	165	139	603	Moderate depression and self-accusations, inhibition, slight anxiety localized to the epigastrium, hypochondriasis.
0	181	178	371	Better but still depressed, less anxiety.
0	147	129	459	Apparently recovered.
0	123	115	565	Fairly strong depression with precordial anxiety, worry, unrest, "I can't go on".
0	153	129	495	Much better but still depressed, anxiety almost disappeared.
0	119	122	299	Felt recovered. Perhaps still slightly inhibited, rather subdued.
0	206	181	762	Receding depression, slight inhibition, had severe symptoms before.
0	155	135	826	Depressed, inhibited, cried easily, hypochondriacal.

References.

Hedström, V.: Observations on the Disturbances in the Gastric Secretion in Manic-Depressive Psychosis, *Acta Psychiatrica et Neurologica* 11: 469, 1936. — Henry: Cited by Hedström. — Lagerlöf, H. O.: Pancreatic Function and Pancreatic Disease, *Acta Medica Scandinavica*, suppl. 128, 1942.

Aus dem St. Josephs Hospital in Porsgrunn Norwegen. Chef: A. Schrumpf.

Azotämie nach Magenblutung. Klinische Beiträge zur Deutung—insbesondere der initialen Azotämie.

II. Mitteilung.

Von

A. SCHRUMPF.

(Bei der Redaktion am 18. August 1943 eingegangen).

1. Die Bedeutung der Basen für die Entstehung der Azotämie.

Bei pathologischen Zuständen (Ileus, Pylorusstenosis, Diarrhoe usw.) die mit Chlorverlust und Chloropenie verbunden sind, kommt es oft zur Entwicklung einer Azotämie. Die Chloropenie im Blut wird vielerseits als Ausdruck einer Natriumpenie verwertet. Dies ist jedoch nicht richtig, indem sowohl Cl wie Na als dissoziierte Ionen auftreten. Von Wichtigkeit ist, ob die anorganische Basenmenge oder die Natriummenge mit der Chlormenge parallel abnimmt oder nicht. Das Verhältnis hingegen zwischen Totalbasen und Natriummenge im Blut ist sehr konstant: $m. Equ. Totalbasen \div 12 = m. Equ. Na.$ — Aus Gründen der Raumersparnis verzichte ich auf eine Erläuterung der Elektrolytenphysiologie und Pathologie. Anstatt dessen verweise ich auf die glänzende Übersicht von dr. H. Nielsen im 2. Bande seiner Endokrinologie, eine Übersicht die vollständig ist und alle neuen Tatsachen berücksichtigt. —

Die Bezeichnung: "Azotémie par manque de sel" stammt von den französischen Klinikern Blum, Rathéry und Rudolf. Die Harnstoffzunahme im Blut wird von der französischen Schule als Ausdruck erhöhten endogenen Eiweissabbaus verwertet. Dadurch soll die Ammoniakbildung der Nieren und ihre Fähigkeit das Natrium im Glomerulusfiltrat festzuhalten erhöht werden, sodass der Organismus so lange wie möglich die Totalbase des Blutes konstant erhalten kann. Blum meint ausserdem, dass die Harnstofferhöhung der Aufrechterhaltung des osmotischen Druckes im Blute dient. Gegen diese Theorie können wichtige Einwände erhoben werden. Die Zellmembrane des Körpers sind impermeabel für Natrium, während Harnstoff ohne Schwierigkeit diffundiert. Demnach ist schwer zu verstehen, auf welche Weise das Harnstoff der Körperflüssigkeiten einen osmotischen Druck in Korrelation zum intrazellulären Druck ausüben kann. Indessen ist allgemein bekannt, dass Basenzufuhr in gewissen Fällen von Azotämie eine Senkung des Blutharnstoffes bewirken kann. Es herrscht jedoch keine gesetzmässige Übereinstimmung zwischen erzielter Basenveränderung und der Harnstoffkonzentration, wie es von Stahl, Atchley und Loeb bei Nebenniereninsuffizienz gezeigt werden konnte. —

Auch bei Magenblutungen ist die hier beobachtete Azotämie von mehreren Forschern mit einem Elektrolytenverlust in kausale Verbindung gesetzt worden, unter anderen von Christiansen. Guldager fand herabgesetzte Plasmachlorwerte und auch herabgesetzte Ausscheidung von Chlor im Harn. Die Reduktion der Chlorausscheidung tritt nach Guldager erst dann auf, wenn die Azotämie ihren Höhepunkt erreicht, und er meint deshalb, dass das Phänomen von einer Fixation von Chlor in den Geweben abhängig ist. —

Transsudate, Exsudate, Ödemflüssigkeit und vermutlich auch die normale Gewebsflüssigkeit haben, abgesehen von geringerem Eiweissgehalt und geringen durch das Donnan-Gleichgewicht herbeigeführten Unterschieden dieselbe Zusammensetzung wie das Plasma. Die interstitielle oder extrazelluläre Flüssigkeit im Körper bildet ein selbständiges System dessen Menge ungefähr 20% des Körpergewichtes beträgt. Sie lässt sich durch Einverleibung von Substanzen bestimmen die die Gefässwände, jedoch nicht die Zellmembranen passieren. (Kalium oder Natriumsulfozyanat). An Hand der Konzentration dieser Verbindungen im Blute nach be-

stimmter Zeit und der Ausscheidung im Harn kann die Menge der extrazellulären Flüssigkeit errechnet werden (Laviertes, Bourdillon, Klinghöfer.) Die Gesamtmenge von Wasser im Körper beträgt ungefähr 70 % des Körpergewichtes. —

Die Totalbase im Serum wird etwas verschieden angegeben, von 151 m. Equ. (Heubner) bis 167 m. Equ. (Kramer, Tisdall). Bei den hier wiedergegebenen Untersuchungen wird mit einem Normalwerte von 160 m. Equ. gerechnet, d. h. ein etwas höher Normalwert als mit der von H. Nielsen angegebenen elektrolytischen Methode, wo ich bei 100 gesunden Personen einen Durchschnittswert von 155 m. Equ. fand (das Resultat wurde in liebenswürdiger Weise von dr. H. Nielsen kontrolliert.) Sämtliche Totalbasenbestimmungen dieser Arbeit sind mit Hilfe von Föllings Methode ausgeführt die etwas höhere Werte liefert. Die Substanzen die bestimmt werden sind Na, K, Ca und NH_4 . — Im Harn gelangt unter normalen Verhältnissen 100—150 m. Equ. Na, 50—100 m. Equ. K, 5—15 m. Equ. Ca und 30—40 m. Equ. NH_4 oder insgesamt 185—300 m. Equ. T. B. in 24 Stunden zur Ausscheidung. Ziemlich grosse Variationen individueller Art können vorkommen, jedoch sind die grössten Variationen durch den Baseninhalt der Kost bedingt. Im Kot gelangt nur ein Bruchteil der gesamten Menge zur Ausscheidung. —

Jeder Basenverlust vom Körper hat auch einen bestimmten Wasserverlust zur Folge. Gamble, Roßs und Tisdall haben nachgewiesen, dass man aus der Art der Basenausscheidung Schlüsse ziehen kann mit Hinblick auf die Herkunft des ausgeschiedenen Wassers. Eine negative Natriumbilanz deutet auf eine Wasserausscheidung aus extrazellulärer Flüssigkeit, während eine Kaliumausscheidung Verlust aus intrazellulärem Wasserdepot bestätigt — vorausgesetzt dass die Natriumbilanz konstant ist und der Basenspiegel im Blut sich nicht ändert. Es ist ja ohne weiteres klar, dass geringfügige Änderungen des Basenspiegels im Blut z. B. eine Basenausscheidung ohne Änderungen des Flüssigkeitsvolumens im Körper herbeiführen können. Nimmt man an, dass die T. B. im Blut um 2 m. Equ. ab oder zunimmt, so bedeutet dies bei einem Körpergewicht von 70 kg wovon 49 kg Wasser ist eine Basenverschiebung von $49 \times 2 = 98$ m. Equ. ohne entsprechende Änderung des gesamten Flüssigkeitsvolumens. Wenn also geringe Basenverschiebungen von 1—2 % im Blute unter normalen Verhältnissen vorkommen können, mit anderen Worten Variationen die innerhalb der Fehlerbreite jetziger Methoden liegen, so wäre dadurch vielleicht die fehlende Übereinstimmung erklärt die in Betreff von Wasser- und Basenbilanz mehrererseits festgestellt

wurde. (Laviates, d'Esopo, Harrison.) Allgemein werden sich die Basen in sehr konstantem Verhältnisse in sämtlichen Körperflüssigkeiten verteilen. Ungefähr die Gesamtmenge von Na sowie Cl im Körper sind in den extrazellulären Flüssigkeiten verteilt, wenn man die roten Blutkörperchen nicht berücksichtigt. Ca und Mg treten in weit geringerer Quantität im Blute auf und sind relativ wenig an der Ausübung des osmotischen Druckes beteiligt, um so mehr als beide bivalent sind und zum Teil als undissoziierte Eiweissverbindungen auftreten. Demnach sollte erlaubt sein bei einer negativen Na- oder T. B. Bilanz einen Verlust an extrazellulärer Flüssigkeit anzunehmen, solange die Na oder T. B. Menge im Plasma konstant bleibt. Eine Ausscheidung von 145 m. Equ. Na oder 160 m. Equ. T. B. sollte demnach die Ausscheidung von 1 l interstitieller Flüssigkeit anzeigen.

Ändert sich gleichzeitig die T. B. Konzentration im Blut, muss dies bei der Berechnung des totalen Wasserumsatzes berücksichtigt werden, was durch folgende Formel zum Ausdruck kommt:

$$W_1 T.B_1 + B = W_2 T.B_2.$$

wo W_1 das Wasservolum im Körper beim Anfang des Versuches

T. B₁. die Totalbasenmenge im Serum »

B die Basenbilanz

W_2 das Wasservolum im Körper am Ende des Versuches

T. B₂. die Totalbasenmenge im Serum »

Im Folgenden werden einige von mir ausgeführte Untersuchungen dargestellt, die den Zweck verfolgten die Rolle der T. B. für die Azotämie nach Magenblutungen näher zu beleuchten. In 6 Fällen wurde zu bestimmten Zeitpunkten T. B. und Rest-N im Serum bestimmt, in 4 dieser Fälle ausserdem das Serumchlor und die Kohlendioxydmenge (Alkaliereserve.) Die Resultate sind in Abb. Nr. 1 zusammengestellt. Aus ihr geht hervor, dass *keine konstante Übereinstimmung zwischen einer Basenabnahme und der Azotämie besteht*. Bei Fall Nr. 19 tritt am 3. Tag der Höhepunkt der Azotämie und der niedrigste T. B. Wert gleichzeitig auf. Das Serumchlor ist während des ganzen Versuches normal. Bei Fall Nr. 21 sind die T. B. und das Serumchlor am 3. Tag gleichzeitig gesunken. Die Azotämie erreicht jedoch erst ihren Höhepunkt nachdem die beiden Werte wieder normal geworden waren. Bei Fall Nr. 22 tritt der höchste Rest-N Wert zu einem Zeitpunkt auf, wo sowohl T. B. wie Serumchlor normal sind. Auch in den übrigen Fällen NR. 18 u.

Nos. nr. 18.

Nos. nr. 19.

Nos. nr. 20.

Nos. nr. 21.

Nos. nr. 22.

Nos. nr. 23.

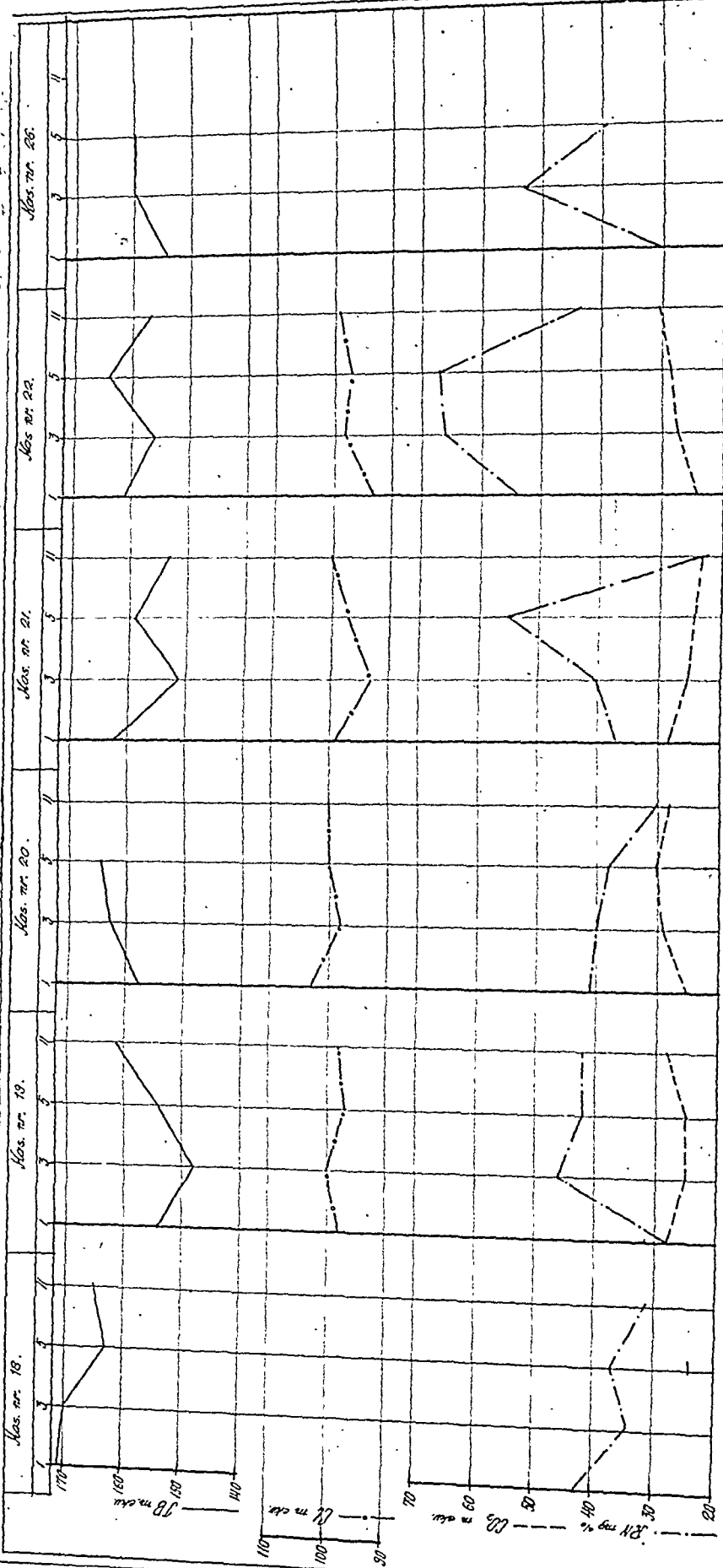


Tabelle 1.

Totalbasenzufuhr und Ausscheidung, Totalbase, Serumchlor, Rest-N u. Kohlendioxydmenge im Serum bei Kontrollperson u. einem Fall von Magenblutung. (Im letzten Fall sind die entsprechenden Werte eingeklammert.)

Kurtag	m. Equ. Totalbase			Bilanz	T. B. m. Equ.	Serum		Vol. %
	in der Nahrung zugeführt	Ausscheidung				Chlor m. Equ.	Rest-N mg %	
		Harn	Kot					
1.	24	63 (108)	14	÷453 (÷ 84)	164 (158)	103 (103)	36 (41)	61 (56)
2.	48	80 (121)	14	—446 (÷ 73)				
3.	72	118 (73)	23 (25)	— 69 (÷ 26)	154 (163)	104 (98)	17 (40)	56 (66)
4.	96	68 (90)	23(149)	+ 5 (÷143)				
5.	120	61 (62)	38(149)	+ 21 (÷ 91)	154 (164)	102 (100)	47 (38)	62 (67)
6.	180	61 (60)	38(149)	+ 81 (÷ 29)				
7.	192	78 (56)	38(149)	+ 76 (+ 17)				
8.	222	84 (87)	64(149)	+ 74 (÷ 2)				
9.	246	99 (120)	41(149)	+ 83 (÷ 23)				
10.	249	94 (146)	41(248)	+ 114 (÷145)	167 (166)	104 (100)	31 (30)	68 (62)
27.	357							

Nr. 26 wird ein übereinstimmendes Verhalten vermisst. Demnach konnte nur in 1 von 6 Fällen eine markierte Abnahme der T. B. zur Zeit des Höhepunktes der Azotämie nachgewiesen werden. Auch zwischen den Serumchlorwerten und Rest-N wird ein gesetzmässiger Zusammenhang völlig vermisst.

Was die T. B.-Bilanz betrifft, sollen erst die Resultate eines Kontrollversuches wiedergegeben werden, der bei einem Patienten ohne Magenblutung ausgeführt wurde. (Tab. Nr. 1). Aus dieser ist ersichtlich, dass die Zufuhr von T. B. von 24 m. Equ. am ersten Tag bis 249 m. Equ. am 10. Tag und 357 m. Equ. am 27. Tag steigt. Die Ausscheidung von T. B. wurde sowohl im Harn wie im Kot bestimmt. Der Versuch ergibt, dass die Basenausscheidung mit Ausnahme der ersten zwei Tage im Harn viel grösser ist als im Kot, mit Variationen von 61 bis 118 m. Equ. Die Ausscheidung im Kot wechselt zwischen 23 und 64 m. Equ. Während den ersten 3 Tagen ist die Basenbilanz eine negative, späterhin mehr und mehr positiv. Die T. B. im Serum weist am 3. und 5. Tage eine Abnahme von 10 m. Equ. auf während das Serumchlor unverändert bleibt (102—104 m. Equ.). Auch die Alkaliereserve ist am 3. Tage etwas gesunken (von 65 bis 56 Vol. %), während das Rest-N am 3. und 5. Tage eine deutliche Steigerung aufweist. —

Zum Vergleich habe ich die entsprechenden Werte bei einem Patienten mit Magenblutung von ungefähr demselben Gewicht eingeklammert. Die dietätische Behandlung und somit auch die Basenzufuhr war in beiden Fällen dieselbe. Die Basenausscheidung im Harn und Kot ist hier durchweg höher, besonders fällt die hohe Basenausscheidung im Kot auf. Infolgedessen ist die Basenbilanz mit Ausnahme des 7. Tages dauernd negativ, mit anderen Worten es wird ein Teil der im extrazellulären Flüssigkeitsvorrat vorhandenen Base ausgeschieden, abgesehen von der Menge die dem Blute im Magen-Darmkanal entstammt. Dennoch sind die wiedergegebenen Bilanzwerte Minimumswerte, indem der durch Bluterbrechen hervorgerufene Verlust aus leicht verständlichen Gründen nicht mitgerechnet ist. Die T. B. im Serum war am 1. Tag deutlich vermindert und stieg alsdann im Laufe von 5 Tagen von 158 bis 164 m. Equ.

Es wäre demnach anzunehmen wenn mit einem Körpergewicht von 70 kg gerechnet wird, dass $7/10 \times 70 \times 6 =$ etwa 300 m. Equ. aus dem Serumwasser stammen, und etwa 100 m. Equ. in den ersten 5 Tagen aus anderer Quelle (Blut im Darm.) Die Übereinstimmung ist nicht gut, da in Wirklichkeit die grösste Basenausscheidung im Darm stattfindet.

Trotz einer einwandfrei festgestellten grösseren negativen Basenbilanz und herabgesetzter T. B. im Blut ist die Azotämie in diesem Fall weniger hervortretend als im Kontrollfall ohne Magenblutung.

In der nächsten Tabelle NR. 2 sind sämtliche Untersuchungen der Basenbilanz, insgesamt 6, dargestellt. Hier wurden auch die ausgeschiedenen Mengen von Ammoniak und Natrium bestimmt, so dass sich der prozentuale Anteil des Natriums zur Totalbase berechnen lässt. Ausserdem sind die Rest-N Werte beigefügt. In der Hälfte der Fälle (3 Fälle) ist die Basenbilanz während den ersten 10 Tagen negativ, in den übrigen 3 Fällen nur 3—5 Tage. —

Im ersten Fall (NR. 18) wird im Laufe von 7 Tagen 1266 m. Equ. T. B. ausgeschieden, wovon 640 m. Equ. (50 %) Na. (Während den nächsten 7 Tagen wird fast dieselbe T. B. ausgeschieden, nämlich 1180 m. Equ., wovon 330 m. Equ. (28 %) Na.) Die Basenbilanz ist inzwischen positiv geworden. Rest-N im Blut ist nur am 1. Tag pathologisch erhöht. —

Der nächste Fall (Nr. 19) scheidet während den ersten 9 Tagen 1290 m. Equ. T. B. im Harn aus, wovon 460 m. Equ. (35 %) Na ist. (In den nächsten 10 Tagen 1550 m. Equ. T. B., wovon 850

Tabelle

Kasus Nr. 18. Hämatemesis					Kasus Nr 19. Melaena				Kasus Nr. 20. Hämatemesis.			
Harn				Serum	Harn			Serum	Harn			Serum
m.Equ	NH ₄	Na	T.B.	Rest-N mg %	NH ₄	Na	T.B.	Rest-N mg %	NH ₄	Na	T.B.	Rest-N mg %
1. Tag	35	108	224	43	22	29	112	28	45	57	108	41
2. "	37	177	265		33	45	140		72	46	121	
3. "	38	133	230	34	30	17	81	46	42	21	73	40
4. "	39	77	154		30	19	173		47	37	90	
5. "	42	44	128	37	27	30	99	42	34	24	62	38
6. "	49	80	182		25	58	153		26	26	60	
7. "	34	17	83		24	71	152		24	22	56	
8. "	43	20	124		28	80	168		35	37	87	
9. "	40	51	151		25	111	214		20	40	120	
0. "	60	36	159						19	56	146	
Negative Basenbilanz während per ganzen Versuchsperiode.					Negative Basenbilanz während 3 Tagen.				Negative Basenbilanz während der ganzen Versuchsperiode.			

m. Equ. (55 % Na.) Rest-N ist vom 3. Tag bis in die 2. Woche hinein pathologisch erhöht. —

Der schon früher erwähnte Fall (NR. 20) scheidet in den ersten 10 Tagen 920 m. Equ. T. B. aus, zu 39 % (365 m. Equ.) aus Na bestehend. (In den nächsten 10 Tagen sind die entsprechenden Werte. 1800 m. Equ., zu 50 % (315 m. Equ.) aus Na bestehend.) Rest-N war nur am 1. Tag pathologisch erhöht. —

Fall NR. 21 scheidet in den ersten 10 Tagen 1225 m. Equ. T. B. aus, zu 31 % (390 m. Equ.) aus Na bestehend. [Die entsprechenden Werte in den nächsten 10 Tagen sind 600 m. Equ. T. B. zu 19 % (115 m. Equ.) aus Na bestehend.] Rest-N war nur am 5. Tage pathologisch erhöht. Fall NR. 22 scheidet in den ersten 10 Tagen 690 m. Equ. T. B. aus, zu 33 % (240 m. Equ.) aus Na bestehend. [Die entsprechenden Werte in den darauffolgenden 10 Tagen sind 1345 m. Equ. zu 47 % (640 m. Equ.) aus Na bestehend.) Rest-N ist die ganze Zeit hindurch pathologisch erhöht.

Fall Nr. 26 scheidet in 6 Tagen 430 m. Equ. T. B. aus, zu 28 % (120 m. Equ.) aus Na bestehend. Rest-N ist nur am 3. Tage pathologisch erhöht.

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, dass die höchsten

2.

Kasus Nr. 21. Hämatemesis.				Kasus Nr. 22. Hämatemesis.				Kasus Nr. 26. Hämate- mesis u. Melæna			
Harn			Serum	Harn			Serum	Harn			Serum
NH ₄	Na	T. B.	Rest-N mg %	NH ₄	Na	T. B.	Rest-N mg %	NH ₄	Na	T. B.	Rest-N mg %
51	130	217	37	98	30	81	54	55	51	127	30
89	82	210		41	15	43		79	27	70	
59	40	129	40	97	31	85	66	143	11	55	53
97	42	124		25	17	43		78	8	53	
99	29	131	55	32	13	46	67	50	10	58	39
71	13	91		55	10	63		44	16	68	
70	16	101		48	9	43					
74	18	99		49	25	82					
70	8	65		21	29	69					
57	2	56		69	62	138					
Negative Basenbilanz während 5 Tagen.				Negative Basenbilanz während 4 Tagen.				Negative Basenbilanz während der ganzen Versuchsperiode.			

negativen Basenbilanzen gewöhnlich während den ersten 5 Tagen der Kur wahrgenommen werden, also in dem Zeitraum wo die Azotämie in der Regel am meisten hervortritt, wo aber auch die Basenzufuhr entsprechend gering ist. Es findet sich fernerhin keinerlei gesetzmässiger Zusammenhang zwischen dem Ausmass der negativen Basenbilanz und der Höhe von Rest-N im Blut. So tritt z. B. bei Fall Nr. 22 die Azotämie am deutlichsten zu Tage. Die negative Basenbilanz ist jedoch in diesem Fall nur gering und dauert nicht länger als 4 Tage. In zwei Fällen Nr. 18 und Nr. 20 ist das Rest-N nur am 1. Tage pathologisch erhöht. In beiden Fällen ist jedoch die Basenbilanz die ganze Zeit eine negative. Bei Fall Nr. 19 ist das Rest-N vom 3. Tag bis in die zweite Woche hinein pathologisch erhöht, während jedoch die Basenbilanz nur die ersten 3 Tage negativ ist. Auch der Umstand, dass in den erwähnten Fällen die Basenausscheidung im Kot unberücksichtigt blieb, kann an dieser Tatsache nichts ändern. —

Der Anteil des ausgeschiedenen Natriums ist ein wechselnder. In 4 Fällen Nr. 19, 20, 22 und 26 wird im Anfang der Kur weniger Natrium im Verhältnis zur T. B. als gewöhnlich ausgeschieden, während die Natriumausscheidung späterhin eine relative Steige-

rung aufweist. (Gewöhnlich besteht etwa 50—60 % der im Harn ausgeschiedenen Base aus Natrium.) In diesen Fällen darf angenommen werden, dass die Kaliumausscheidung anfangs relativ grösser gewesen ist, wegen erhöhter Anforderung von zellulärem Wasser um die Menge der extrazellulären Flüssigkeit, besonders die des Plasmas aufrecht zu erhalten. Insofern wird hierdurch der Befund von Borst, dass die Nieren in Gegenwart von herabgesetztem Blutvolum viel Kalium aber wenig Natrium ausscheiden, gestützt. In den übrigen 2 Fällen ist die Natriumausscheidung nicht anfangs, sondern im späteren Verlauf der Kur herabgesetzt. —

Aus den in diesem Abschnitt dargestellten Untersuchungen geht hervor, *dass keine sichere Anhaltspunkte gefunden sind, die einen Zusammenhang zwischen der Azotämie und Veränderungen im Basenhaushalt wahrscheinlich machen.* —

2. Die Nierenfunktion und ihre Bedeutung bei Magenblutungen.

Wie schon früher hervorgehoben beweist eine Erhöhung des U^+ Gehaltes des Blutes nicht, dass die Ausscheidung ungenügend sei. Es kommt auch darauf an, dass ein hinreichend grosses Blutvolumen in der Zeiteinheit die Nieren passiert um die notwendige Harnstoffausscheidung zu bewerkstelligen. Von Interesse ist es jedoch festzustellen, inwieweit eine herabgesetzte Nierenfunktion an der Entstehung der Azotämie nach Magenblutungen beteiligt ist.

Die Arbeit der Nieren bezweckt den Organismus vom Überschuss harnpflichtiger Substanzen im Plasma zu befreien. Wird gleichzeitig die Konzentration einer dieser Substanzen sowohl im Plasma wie im Harn bestimmt, so kann man sich einen Einblick in die Funktion der Nieren schaffen. Das Verhältnis zwischen Harn- und Plasmakonzentration zeigt den Konzentrationsindex der betreffenden Substanz an.

Bei normalen Personen werden für verschiedene harnpflichtige Substanzen folgende Konzentrationsindexe — unter Voraussetzung einer Diurese von 0.7 ml pro Minute — festgestellt (Gärdstam):

	Plasma g %	Harn g %	Konz. Index
Wasser	90—93	95	
Protein, Fett, Kolloide	7— 9		
Glykose	0.1		
Natrium	0.330	0.330	1
Chlor	0.350	0.700	2
U ⁺ -N	0.015	1	65
Harnsäure	0.004	0.05	12
Kalium	0.02	0.15	7
SO ₄	0.002	0.18	90
Kreatinin	0.001	0.11	110
Ca	0.010	0.015	1.5

Aus der Tabelle geht hervor, dass Kreatinin und demnach die Sulfate und Harnstoff die höchsten Konzentrationsindexe haben. Nach der von Rehberg aufgestellten Theorie passiert das Kreatinin durch die Nierentubuli ohne dass hier Kreatinin zurückresorbiert wird. Auch soll beim Menschen keine aktive Ausscheidung von Kreatinin im Tubulusapparat stattfinden, und falls so, ist diese Ausscheidung jedenfalls sehr gering, im Gegensatz zu Fischen die kein Glomerulussystem besitzen. Versuche in den letzten Jahren mit Pentose und Inulin, ergaben niedrigere Filtrationswerte als die Kreatininbelastungsprobe. Dieser Umstand deutet darauf hin, dass auch beim Menschen eine aktive Exkretion von Kreatinin im Tubulusapparat vor sich geht. Dadurch wird der Wert der Kreatininbelastungsprobe gewissermassen reduziert. Indessen haben eine Reihe teils physiologische, teils klinische Arbeit in den späteren Jahren die Überlegenheit der Kreatininbelastungsprobe anderen Proben wie Strauss' Probe und der Phenolsulfonfaleinprobe gegenüber bewiesen. — Die Filtrationszahl nach der von Rehberg angegebenen Kreatininbelastungsprobe schwankt zwischen 100—250 ml und ist sicher pathologisch bei Werten unter 80 ml. Bei Werten unter 60 ml steigt Rest-N im Blute an. —

Harnstoffclearance: In der Tabelle war der Konzentrationsindex für Harnstoff mit 65 angegeben (U⁺ Konz. im Harn dividiert mit U⁺ Konz. im Blut). Dieser Wert gibt mit anderen Worten an wie viele ml Blut in der Zeiteinheit (gewöhnlich 1 Min.) von Harnstoff befreit wird. v. Slyke und Mitarbeiter haben fernerhin nachgewiesen, dass der Clearancewert von der Grösse der Diurese abhängig ist. Ist die Diurese grösser als 2 ml in der Minute, so ist der Cl. Wert mit der Diurese direkt proportional.

$$Cl \max = \frac{U \times V}{B}$$

U = U⁺ Konz. im Harn
 B = U⁺ Konz. im Blut
 V = Diurese pro Minute
 Cl max = Maximumclearance.

Ist die Diurese hingegen geringer als 2 ml in der Minute, so ist Cl mit dem Quadrat der Diurese proportional.

$$C_s = \frac{U \times V \times V}{B} \quad C_s = \text{Standardclearance}$$

und derselben Person ausgeführt. Durchschnittlich war die Kreatininfiltration in diesen Fällen 3 mal so gross wie Urea Cl., mit Variationen zwischen 2.1—4.4. — Die Nierenfunktionstheorie nach Cushny-Rehberg geht von einer bedeutenden Filtration im Glomerulussystem aus (80—250 ml in der Minute.) Da die Diurese gewöhnlich um 1 ml in der Minute schwankt, muss 99 % des ausgeschiedenen Wassers wieder im Tubulussystem zurückresorbiert werden. Bei extremer Wasserausscheidung, z. B. während einer Wasserbelastungsprobe wird etwas weniger Wasser in den Tubuli resorbiert. Dasselbe ist bei Nierenleiden der Fall, wo jedoch auch die Filtration in den Glomeruli abnimmt. Der Anteil des ausgeschiedenen Wassers in Prozent kann nach folgender Formel berechnet werden

$$W \% = \frac{D \cdot 100}{F} \quad \begin{array}{l} D = \text{Diurese pro Minute} \\ F = \text{Filtrationszahl} \end{array}$$

Bei Nephritis führt die herabgesetzte Filtration zu einem erhöhten Wasserausscheidungs %, aber dennoch kann die Diurese annähernd normal sein, da auch die Rückresorption nicht in gewöhnlichem Ausmass stattfindet. — Es ist ohne Weiteres klar, dass man wenn Diurese, Wasserausscheidungsprozent und die Filtrationszahl bekannt sind, zu jedem Zeitpunkt die Menge der verschiedenen Substanzen die in den Glomeruli ausgeschieden und in den Tubuli resorbiert werden berechnen kann. Auch die Konzentration der betreffenden Substanz um Resorbat lässt sich rechnerisch erfassen. Der Ausscheidungsprozent von Harnstoff z. B. lässt sich folgendermassen berechnen

$$U+A \% = \frac{100 \times CU+}{K_K} \quad \begin{array}{l} CU+ = \text{Konzentrationsindex für Harnstoff} \\ K_K = \text{Konzentrationsindex für Kreatinin} \end{array}$$

Wird der Ausscheidungs % für Kreatinin = 100 gesetzt, so sind die normalen Werte infolge Gärdestam für Harnsäure 2 bis 12, für Harnstoff 20 bis 60 und für Klor 0.75 bis 3. — Auch die Plasmaresorbatdifferenz einer Substanz lässt sich ausrechnen. Hiermit versteht man die Konzentrationsänderung zwischen den Glomeruli (wo die Konzentration dieselbe wie im Plasma ist) und dem Tubulussystem. Die Berechnung geschieht folgendermassen:

$$\text{Plasmaresorbatdiff.} = \frac{U\% + P\%}{K_K + 1} \quad \begin{array}{l} U\% = \text{Mg\% im Harn} \\ P\% = \text{Mg\% im Plasma} \\ K_K = \text{Konzentrationsindex von Kreatinin.} \end{array}$$

Eigene Untersuchungen.

Die wichtigsten Züge der modernen Nierenfunktionsuntersuchung sind im Vorangehenden behandelt. Zum Teil wurde in meinem Material, gewöhnlich am 3. Tage der Kur die Filtration nach Kreatininbelastung und gleichzeitig auch die Ureaclearance bestimmt. Diese Untersuchungen sollten dem Zwecke dienen, brauchbare Haltpunkte für eine Stellungnahme zur Frage zu schaffen, ob eine herabgesetzte Nierenfunktion Ursache oder mitwirkende Ursache zur Azotämie nach Magenblutungen sei. —

Insgesamt 21 Fälle von Magenblutungen wurden mit Hilfe der Kreatininbelastungsprobe untersucht. Wenn diese nicht am 3. Tage der Kur vorgenommen wurde, ist sie jedenfalls im Laufe der ersten Woche ausgeführt, also in dem Zeitraum wo die Azotämie gewöhnlich die höchsten Werte aufwies. Die Methodik war die gewöhnliche von Rehberg u. Holten angegebene. Die Resultate sind in der Tabelle NR. 3 zusammengestellt. 15 Fälle in der Tabelle waren durch Azotämie gekennzeichnet, während Azotämie

Tabelle 3.

Nr.	Name	Kasus Nr.	Filtration:
Kreatininbelastung bei Personen mit Magenblutung.			
1)	A. C.	16	57
2)	K. P.	5	85
3)	K. C.	12	92
4)	H. S.	18	180
5)	L. T.	28	193
6)	R. G.	14	196
7)	W. O.	19	170
8)	F. A.	20	249
9)	O. K.	21	308
10)	L. H.	22	168
11)	E. O.	23	85
12)	H. H.	26	151
13)	E. V.	29	99
14)	L. M.	30	147
15)	T. S.	31	92
16)	G. T.	33	232
17)	A. S.	35	2/3: 88 20/3: 110
18)	K. J. A.	13	144
19)	A. K.	15	133
20)	K. T.	32	181
21)	I. E.	34	205
Kontrollfall ohne Blutung			
	K.B.		168
Versuche mit Blutzufuhr durch Magensonde.			
1)	N. N.	38	180
2)	L. B.	40	193
4)	A. A.	42	96
5)	L. D.	43	178

bei NR. 6, 13, 14, 19, 20 und 21 fehlte. Ein Kontrollfall ohne Blutung wies eine Filtration von 168 ml auf. —

Die Tabelle lehrt uns, dass sowohl der Kontrollfall wie die 6 Fälle von Magenblutung ohne Azotämie normale Filtrationswerte aufwiesen. Wird die untere normale Grenze der Nierenfiltration bei 80 ml gezogen, so ergibt sich nur bei Fall Nr. 1. eine deutlich herabgesetzte Filtrationszahl. In allen übrigen Fällen mit Azotämie war die Nierenfiltration eine normale. In 7 Fällen mit Azotämie war die Filtration < 100 ml, in 7 Fällen von 100 bis 200 ml und in 2 Fällen sogar höher als 200 ml. In den Versuchen mit Blutzufuhr

Tabelle 4.

Ureaclearance bei Magenblutungen.

Nr:	Name:	Kasus Nr:	C. max.	Cs.
1)	K. C.	12	161	52
2)	R. G.	14		46
3)	W. O.	19		69
4)	F. A.	20		57
5)	O. K.	21		98
6)	L. H.	22		
7)	E. O.	23		40
8)	H. H.	26		43
9)	G. T.	33		53
10)	J. E.	34		66

pr os schwankte die Filtration zwischen 96 und 193 ml (4 Versuche.) —

Ureaclearance: Die Ureaclearanceprobe wurde in 10 Fällen gleichzeitig mit der Kreatininbelastung bestimmt. In der Tab. NR. 4 sind die Resultate aufgestellt. In sämtlichen Fällen mit Ausnahme von NR. 14, 19, 20, 21 trat Azotämie auf. Aus den in der Tabelle zusammengestellten Resultaten geht einwandfrei hervor, dass die Ureaclearance in sämtlichen Fällen normal ist. Es ist daher ausgeschlossen, dass an dem Zeitpunkt wo die Proben vorgenommen wurden, die Fähigkeit der Nieren Harnstoff auszuschcheiden behindert war. Auch nicht eine herabgesetzte Filtration in den Glomeruli kann die Ursache der Azotämie sein. Im Folgenden soll näher untersucht werden wie sich die Rückresorption in den Tubuli verhält. Ist diese Rückresorption eine sehr grosse, lässt sich ja

Tabelle 5.

Nr.	Name	Wasseraussch. %	% Harnstoffausscheid.	Plasmaresorbatdiff. für Harnstoff in mg %
Wasserausscheidungsprozent, Ausscheidungsprozent für Harnstoff und Plasmaresorbatdifferenz für Harnstoff bei Magenblutungen.				
1)	A. C.	0.45		
2)	K. P.	0.74		
3)	K. C.	0.82	48	33
4)	H. S.	0.85		
5)	L. T.	0.36		
6)	R. G.	0.36	20	5
7)	W. O.	0.99	51	16
8)	F. A.	0.3	17	4
9)	O. K.	0.35		
10)	L. H.	3.1		
11)	E. O.	1.02	43	30
12)	H. H.	0.46	24	15
13)	E. V.	1.08		
14)	L. M.	4.8		
16)	T. S.	4.6		
16)	G. T.	0.38	21	5
17)	A. S.	0.83	30	10
18)	A. K.	0.3		
19)	K. T.	0.6		
20)	I. E.	0.31	26	16
Kontrollfall				
	ohne Blutung	0.35		
Versuche mit Blutzufuhr durch Magensonde:				
1)	N. N.	0.39	18	8
2)	L. B.	1.4	36	12
5)	L. D.	0.79	28.5	9

annehmen, dass die N-Ausscheidung dadurch behindert sei. Demnächst soll auch das Harnstoffausscheidungsprozent sowie die Plasmaresorbatdifferenz von Harnstoff berechnet werden. Alles wurde mit Hilfe der in der Einleitung zu diesem Abschnitt erwähnten Formeln berechnet. Die Resultate finden sich in der Tabelle Nr. 5. —

Wie aus dieser Tabelle hervorgeht, ist das Wasserausscheidungs % durchweg normal. Nur in den Versuchen Nr. 11 und 13 ist der Wert etwas höher wie 1. und bei Fall 10, 14, 15 und im Versuch

2. nach Blutzufuhr pr os ist das Wasserausscheidungsprozent höher. Indessen war in allen diesen Fällen die Filtration eine genügende, sodass die Werte keine Niereninsuffizienz bedeuten. — Auch die Harnstoffausscheidung in Prozent der filtrierten Menge angegeben ist durchweg physiologisch. Nur in 3 von 12 Fällen wurden Werte angetroffen, die etwas unter dem Minimalwert lagen, wenn die Kreatininausscheidung = 100 % gerechnet wird. In dem einen Fall handelt es sich um eine gesunde Person wo Blut pr os zugeführt wurde (NR. 1.) In den beiden anderen Fällen war das Ausscheidungsprozent 19.8 (NR. 6) und 17.1 (NR. 8). — Was die Plasmaresorbatdifferenz betrifft, so fand man in 2 Fällen höhere Werte als 16, was die obere physiologische Grenze darstellt (NR. 3 und NR. 11.) Dies aber ist ja ein Ausdruck dafür, dass sowohl eine grosse Menge Harnstoff durch die Glomeruli filtriert und die Tubuli passiert hat und ist nur ein Ausdruck für die Fähigkeit der Nieren ein grosses Angebot von Harnstoff auszuschcheiden. Niedrigere Werte als normal die das Gegenteil bedeuten, wurden in keinem Fall nachgewiesen.

Fassen wir diese Untersuchungen zusammen, so geht aus ihnen hervor, dass sich weder bei Patienten mit Magenblutungen noch bei Kontrollpersonen denen Blut pr os zugeführt wurde am Tage der Untersuchung, die oft mit dem Höhepunkt der Azotämie zusammenfiel, eine herabgesetzte Fähigkeit der Niere Harnstoff auszuschcheiden feststellen liess.

Diskussion der Resultate.

Es ist der Versuch unternommen worden, die Bedeutung der Basen für die Entstehung der Azotämie im Sinne einer *«Azotémie par manque de sel»* zu untersuchen. Auch hier war das Ergebnis im Grossen und Ganzen negativ. Obwohl gewöhnlich eine negative Basenbilanz zu Beginn der Kur vorhanden ist, die im Laufe der ersten 5 Tage ihr höchstes Ausmass erreicht, wurde eine markierte Abnahme der T. B. im Blut nur in 1 von 6 Fällen in diesem Zeitraum beobachtet. Auch zwischen Serumchlorwerten und Rest-N wird ein gesetzmässiger Zusammenhang völlig vermisst. Sichere Anhaltspunkte für einen gesetzmässigen Zusammenhang zwischen der Azotämie und Veränderungen der Basenbilanz konnten nicht wahrgenommen werden. —

Endlich ist die Nierenfunktion zu dem Zeitpunkt wo die initiale Azotämie gewöhnlich ihren Höhepunkt erreicht eingehend untersucht worden. Eine herabgesetzte Nierenfiltration liess sich in keinem Fall nachweisen. Auch die Ureaclearance, sowie Wasserausscheidung, Harnstoffausscheidungsprozent und die Plasmaresorbatdifferenz für Harnstoff waren durchweg normal, sodass eine herabgesetzte Fähigkeit der Niere Harnstoff auszuschcheiden als Ursache der initialen Azotämie überhaupt nicht in Frage kommt.

Es kann demnach an Hand der hier und in einer früheren Mitteilung erörterten Untersuchungen nicht daran gezweifelt werden, dass die Hauptursache der initialen Azotämie darin zu suchen ist, dass die Diätkur für den Eiweiss und Kraftstoffwechsel unzureichend ist. Eine Absorption von Blut im Darm kann in geringem Ausmass an der Rest-N Steigerung im Blut beteiligt sein. Alle anderen Momente sind gewöhnlich für das Entstehen der initialen Azotämie bedeutungslos.

Zusammenfassung.

1) Die Basenbilanz, Totalbase im Serum und Serumchlorwerte wiesen in diesem Material keinerlei regelmässige Änderungen auf die für die initiale Azotämie von Bedeutung sind.

2) Die initiale Azotämie rührt nicht von einer herabgesetzten Nierenfunktion her, da diese durchweg als normal zu bezeichnen ist.

Summary.

1) Regular changes of total base balance, the total base and the content of chlorides in serum, which could be of importance for the initial azotemia, were not found.

2) In no instance it was possible to demonstrate a reduction of renal function, which could give rise to blood urea.

Résumé.

1) Le bilan des bases, le base du sérum et les valeurs du chlor dans le sérum ne montrent aucun changement typique, qui pourrait influencer l'azotémie initiale.

2) Une reduction du fonctionnement des reins, étant donné que celui-ci est toujours normal, n'est pas en cause de l'azotémie initiale.

Literatur.

- 1) Alsted, G.: *Acta Med. Scand.* 1936. Suppl. 78. 900. — 2) Baker, A. O.: Siehe Nr. 20. — 3) Bang, I.: *Bioch. Z.* 1915—16. 72—104, 119, 146. — 4) Becker, G.: *Acta Med. Scand.* 1926. 63. 478. — 5) Benedict, F.: *Carnegie Inst. publ.* 203. Washington 1915. — 6) Bing: Siehe 25. — 7) Bjerling: Siehe 25. — 8) Blum u. Grabar: *Presse médicale* 1928. 3. 90. — 9) Bookless, A. S.: *Guys Hospital Reports.* 1938. 88. 22. — 10) Borst, J. G. G.: *Z. Klin. Med.* 1931. 117. 55. — *Acta Med. Scand.* 1938. 97. 68. — 11) Buell, M. V.: *J. Biol. Chem.* 1919. 40. 63. — 12) Christiansen, T.: *Acta Med. Scand.* 1935. 85. 332. — *Acta Med. Scand.* 1936. Suppl. 78. 895. — 13) Clausen, J.: *Acta Med. Scand.* 1936. Suppl. 78. 908. — *Ugeskr. f. Læger* 1937. 2. 301. — *Hospitalstidende.* 1935. 41. 1. — 14) Feigl, J.: *Arch. Exp. Pathol.* 1918. 83. 335. — 15) Fischer, H.: *Arch. Klin. Med.* 1925. 146. 233. — 16) Folin, O.: *Amer. J. of physiol.* 1905. 13. 117. — Folin, O, Wu, H.: *J. Biol. Chem.* 1919. 38. 81. — 17) Frankenthal: *Z. Klin. Med.* 1921. 92. 208. — 18) Fölling, A.: *Acta Med. Scand.* 1929. 71. 221. — *Scand. Arch. f. Physiol.* 1931. 61. 27. — 19) Gamble, Ross, Tisdale: *J. Biol. Chem.* 1923. 57. 633. — 20) Gettler & Baker: *J. Biol. Chem.* 1916. 25. 211. — Gettler, Lindeman: *Arch. Int. Med.* 1920. 26. 453. — 21) Guldager, A.: *Nord. Medisin.* 1941. 10. 1928. — 22) Gärdstam, R.: *Nord. Med. Tidsskr.* 1935. 9. 1. — 23) Heath, Taylor: *J. Clin. Invest.* 1936. 15. 411. — 24) Hesser, S.: *Verhandl. des 16. Nord. Kongr. f. Innere Mediz.* 1933. 367. — 25) Iversen, F., Bjerling, T., Bing, J.: *De Medicinske Nyrrelidelser.* København 1941. Munksgaards Forlag. — 26) Kobro, M. S.: *Norsk Mag. Lægevidensk.* 1938. 7. 667. — 27) Laviates, Bourdillon, Klinghofer: *J. Clin. Invest.* 1936. 15. 261. — 28) Laviates, d'Esopo, Harrison: *J. Clin. Invest.* 1935. 14. 251. — 29) Lewis, siehe nr. 47. — 30) Mahon, H. W.: *Laboratory Methods of the United States Army.* Philadelphia 1935. — 31) Meulengracht, E.: *Ugeskrift f. Læger.* 1933. 47. 1257. — 32) Meyler, P.: *Acta Med. Scand.* 1935/36. 87. 313. — 33) Mossberg, O.: *Hygiea.* 1933. 95. 897. — 34) Nielsen, H.: *Klinisk Endokrinologi.* København. 1941. E. Munksgaard. — 35) Oppenheim, H.: *Pflügers Arch.* 1880. 23. 446. — 36) Opsahl, R.: *Acta Med. Scand.* 1936. 89. 93. — 37) Rehberg u. Hollen: *Act. Med. Scand.* 1930/31. 74. 479. — 38) Rosenfeld, G.: *Berl. klin. W.schr.* 1906. 978. — 39) Salvesen & Lindner: *J. Biol. Chem.* 1927. 58. 617. — 40) Sanford, siehe Todd & Sanford. — 41) Sanguinetti, L. V.: zit. nach Borst. — 42) Schrumpf, A.: *Diskussionsbeitrag. Ullevaal Lægeforening.* 1936. — Schrumpf, A.: *Nord. Med. Tidsskrift* 1938. 15. 510. — Schrumpf, A.: *Nord. Medisin.* 1942. 15. 2308. — 43) Secher, K.: *Medicinske Tal.* København 1934. Levin & Munksgaard. — 44) Silwer, H.: *Dissertation.* Lund 1937. H. Ohlssons Buchdruckerei. — 45) Slyke, v.: zit. nach Peters & v. Slyke: *Quantitative clin. Chemistry.* 1932. London. — 46) Stahl, Atchley, Loeb: *J. Clin. Invest.* 1936. 15. 41. — 47) Sutić, D.: *Klin. W.schr.* 1935. 14. 1316. — 48) Taylor, Lewis: *J. Biol. Chem.* 1915. 22. 71. — 49) Todd & Sanford: *Clinical Diagnosis.* Philadelphia 1939. W. B. Saunders. — 50) Ustvedt, H. J.: *Nord. Med. Tidsskr.* 1936. 12. 1991. — 51) Wu, H.: Siehe Nr. 16.

From the Copenhagen University Institute of General Pathology
(Chief: Professor K. A. Jensen, M. D.)
and The Royal Veterinary and Agricultural College, Department of Special
Pathology (Chief: Professor H. C. Bendixen).

The Connection between Plasma Cells and the Occurrence of Hyperglobulinemia in Horses and Cattle.¹

Further Investigation on Hyperglobulinemia III.

By

JENS BING and N. O. CHRISTENSEN.

(Submitted for publication November 22, 1943).

Introduction.

From a number of works appearing in recent years it seems probable that pathologically increased serum globulin — and therefore perhaps the normal quantity too — is formed in plasma cells and other reticulo-endothelial cells.

The first investigation on the subject was published in 1937 by Bing and Plum (8), who demonstrated that it is a feature common to the various human diseases with hyperglobulinemia, that there is an accumulation of plasma cells and other reticulo-endothelial cells in the bone marrow or elsewhere in the organism, for which reason these cells are assumed to be the place where the globulin is formed. In similar investigations a large number of scientists have confirmed this [Gsell (21), Groth (20), Jersild (23), Markoff (25), Rohr (30), Wuhrmann and Leuthardt (33), Bing (6),

¹ This work has been performed with the aid of grants from His Majesty King Christian X foundation and the P. A. Brandt foundation.

Table 1.

Survey of earlier Investigations on the Formol-gel Reaction in healthy and sick Animals. (The numbers refer to the Bibliography)

Normal animals		Species of animals	Sick animals	
negative	positive		positive in disease	investigator
5, 16, 17, 18		horse	encephalitis, lymphangitis, abscesses, strangles, dourine, chronic cystitis infectious anaemia	31 31 31 31 5 4, 31 11 a.
4, 5, 25	26 (5)	cow	tuberculosis, chronic piroplasmosis, mastitis	4, 11 4
5, 14		calf	tuberculosis	14
28		dromedary	trypanosom infection	28
	12	donkey		
3, 5		hog		
5, 14		sheep		
3, 5		dog		
3, 5, 16, 18		rabbit	coccidiosis	3
3, 5, 13, 16, 18		guinea-pig		
2, 5		rat		

Apitz (2), Gormsen (19), Fleischhacker (15)]. It has also been demonstrated by Bing and Neel (7) that there is isolated increase of globulin in the spinal fluid only in the case of diseases where there is an accumulation of plasma cells in the central nervous system and its sheaths. Furthermore, H. C. Andersen and Bing (1) have shown that in the fluid contained in nasal polypi rich in plasma cells there is sometimes both relatively and actually more globulin than occurs in the serum of the same patient.

In animals, too, a similar connection has been observed between protein changes and cell reaction. For example, Petri, Nørgaard and Bing (27) found that in stomach-resected pellagrous pigs with cirrhosis of the liver there was a simultaneous occurrence of

Table 2.

The table gives the serial number, date of blood examination, species of animals, disease, formol-gel reaction (F. R.), serum-protein (T. P.), albumin percentage (A), and globulin percentage (G); further the relative albumin percentage (r. A.), o: the percentage constituted by the albumin of the total protein. Finally, in the cases of biopsy or autopsy with microscopy, the result of the histological investigation is given.

No.	Journal No.	Date	species of animals	Morbus	F. R.	T. P.	A	G	r. A.	Microscopy of biopsy or autopsy material
1	218	17/9—42	horse	Strangles	1 ¾ h.	8.23	2.12	6.11	26	abscess membrane: multiple plasma cells.
2	225	18/9	horse	Chronic broncho-pneumonia	40 min.	8.21	1.72	6.49	21	
3	233	18/9	horse	Strangles	2 ¾ h.	8.26	2.24	6.02	27	
4	234	18/9	Jersey cow	Subacute broncho-pneumonia	2 ¾ h.	7.08	2.32	4.76	33	
5	235	18/9	Jersey cow	Subacute broncho-pneumonia	½ h.	8.33	2.54	5.76	31	
6	243	24/9	cow	Catarrhal enteritis	2 ¾ h.	7.11	2.48	4.63	35	
7	266	10/10	cow	Generalized tuberculosis	40 min.	7.83	2.41	5.42	31	Lymph glands + plasma cells
8	289	26/10			15 min.	7.58	2.21	5.37	29	Spleen: + + + plasma cells
		2/11	horse	lung fever	3 h.	7.80	2.12	5.68	27	

9	275	23/10	cow	Bronchopneumonia. Endometritis.	32 min.	7.77	2.56	5.21	33	+++ plasma cells in lung +++ plasma cells in lymph glands
10	276	23/10	cow	Bronchopneumonia	61 min.	7.73	2.53	5.20	33	+++ plasma cells in lung + plasma cells in lymph glands
11	277	23/10	cow	Chron. catarrh. endometritis	2 h.	5.64	1.64	4.00	39	
12	287	26/10	horse	Strangles	1 1/2 h.	8.83	2.76	6.07	31	+ plasma cells
13	cow 3	20/10	cow	Tuberculosis		9.82	3.54	6.28	36	+++ plasma cells in tub. in- flammation tissue + plasma cells and transition forms in spleen
14	cow 4	20/10	cow	Tuberculosis		7.37	3.62	3.75	49	
15	cow 17	18/9	cow	Tuberculosis	45 min.	8.38	3.35	5.03	40	
		21/9				7.85	2.84	5.01	36	
		10/10 13/3			40 min.	8.50 8.37	3.06 4.46	5.44 3.91	36 53	
16	296	2/11	ox	0	2 1/2 h.	7.85	3.02	4.83	38	
17	293	3/11	ox	Traumatic pericarditis.	40 min.	8.38	2.56	5.82	31	
18	302	3/11	horse	Strangles	1/2, but ap- peared la- ter	7.90	2.38	5.52	30	
		21/11			1 3/4 h.	8.18	1.82	6.36	22	+ plasma cells

Table 2. (Cont.)

No.	Journal No.	Date	species of animals	Morbus	F. R.	T. P.	A	G	r. A.	Microscopy of biopsy or autopsy material
19	311	21/11	horse	Fever (Strangles?)	2-3 h.	7.96	1.57	6.39	20	
20	313	21/11	horse	Strongylosis with worm aneurysma	1 1/2 h.	8.80	2.37	6.43	27	
21	321	21/11	horse	Gangrenous pneumonia	40 min.	8.37	3.33	5.04	40	+ plasma cells in lymph glands
22	A 67	7/12	cow	Mastitis	10 min.	7.72	2.22	5.50	29	
23	350	7/12	cow	Chronic pyogenes Mastitis	1 h. 20 m.	7.65	2.84	4.81	37	
		20/1-43		Decubitus	2 h. 30 m.	7.69	3.29	4.40	43	
24	363	15/12	cow	Tuberculosis	3 hours	7.10	2.57	4.53	36	
25	364	1/12	cow	Pyelonephritis	5 min.	7.64	1.85	5.79	24	+++ plasma cells in kidney as well as the hilus lymph glands of the kidney
26	396	9/1-43	horse	Phlegmon and abscess in the neck. Myoglobulinuria	3 hours	7.74	2.48	5.26	33	Biopsy of abscess membrane: apparently no plasma cells, but reticulo-endothelial cells with pyronin-stained cytoplasm
27	407	9/1-43	horse	Lung fever + abscess in the neck	15 min.	7.73	2.40	5.33	31	

28	434	24/1—13	horse	Endocarditis?	40 min.	8.43	1.92	6.51	23	
29	335	27/11 15/12 13/3 30/3	cow	Generalized tuberculosis.	÷ 1 h. 20 m. 2 h. 5 m. 30 min.	7.67 7.28 7.94	3.28 3.15 3.28	4.39 4.13 4.66	43 43 41	+++ plasma cells in the non-specific tissue round the tubercles in lung as well as lymph glands.
30	69	3/5	horse	Itch	3 hours	6.03	2.39	3.64	40	
31	40	15/4 21/4	cow	Lung tuberculosis with pearl disease	2 ½ h. 1 hour 20 min.	7.36 7.44	2.58 2.56	4.78 4.88	35 34	+++ plasma cells in tub. inflammatory tissue and other tuberculous tissue.
32	512	13/3	horse	Morbus maculosus	5 hours	7.47	2.70	4.77	36	
33	385	9/1 20/1	horse	Strangles	6 hours 2 ½ h.	8.41 7.02	2.68 3.30	5.73 4.32	31 43	
34	84	14/5	cow	Lung tuberculosis and miliary tuberculosis	2 h.	7.60	2.97	4.63	39	
35		1/6	calf	Actinomycosis	6 ½ h.	7.43	2.94	4.49	40	
36		7/6	horse	Botriomycosis	3 ½ h.	8.16	2.71	5.90	32	
37	164	13/9	horse	sero-fibrinous pleuritis	6 min.	10.58	1.81	8.77	17	+ Plasma cells in blood smear.

hyperglobulinemia and accumulation of plasma cells. Kolouch (24) found a plasma-cell accumulation in the bone marrow of rabbits which formed an antibody to Viridans streptococci. In addition, Bjørneboe and Gormsen (9, 11) showed that a strong plasma-cell accumulation occurs, especially in the spleen but also in other organs, in rabbits which while under treatment with polyvalent pneumococcus vaccine form large quantities of antibody-globulin.

The purpose of the present investigation was to find out whether, on examining a large number of sick horses and cattle it was possible to demonstrate a similar parallelism between hyperglobulinemia and plasma-cellular or perhaps other reticulo-endothelia reaction. No investigation of this kind seems to have been made previously, and on the whole there are only very few published investigations on the serum-protein content of horses and cattle. After all, it is well known after Reymann's investigations (29) that while horses are being immunized with diphtheria toxin a considerable hyperglobulinemia occurs. In one instance this hyperglobulinemia was very high, the globulin percentage rising from 3.4 to 8.9. Similar investigations by Codounis (12) on the serum proteins of horses immunized with various other infectious diseases demonstrated no distinct difference in the globulin content of normal and immunized horses. In both cases the globulin values were high (fluctuating round about 4.9 per cent.), which must be due to faulty methods, as Codounis found higher globulin values in normal people than other investigators have found with good methods. Finally it should be mentioned that in an examination of 10 healthy geldings Wladasch (32) found 6.6—7.6 per cent. protein, 3.3—3.8 per cent. albumin, 3.2—3.7 per cent. globulin and a relative albumin percentage of 47—53, whereas on examining 10 healthy cows he found 6.3—7.1 per cent. protein, 2.7—3.4 per cent. globulin, 3.2—3.7 per cent. albumin and a relative albumin percentage of 50—59.

That there are so few investigations on the content of serum-protein in healthy and sick animals must be due to the laborious and time-consuming method employed in the protein determinations. As a result, endeavours have been made to throw light upon the question of the occurrence of hyperglobulinemia in animals by means of the simple formol-gel reaction. Table 1 contains a summary of the various experiments with the formol-gel

reaction in various animals. With the exception of donkeys all the animals seem to have a negative formol-gel reaction¹. It is true that in some few cases certain authors found positive reactions in normal cows, but in the first place it is doubtful if they really were normal animals, and in the second place the reaction was not read until from 4 to 24 hours.

Consequently we may count upon the formol-gel reaction always being negative in three hours in normal animals, and it is possible that in all normal animals, as in man, it is also negative after 24 and 48 hours. As will be seen from Table 1, positive reaction will be found especially in the case of chronic infections.

Own Investigations.

Our procedure has been as far as possible to take blood samples of all horses and cattle sent in to the Medical Clinic at the Royal Veterinary and Agricultural College, followed by a formol-gel test on serum by adding two large drops of formalin (neutralized Solutio formaldehydi Ph. D., which is about 40 per cent.) to 1 cm³ serum. The reaction was read during the first three hours, the samples having been kept at room temperature. Where the sample turned out positive (i. e. the contents of the tube had stiffened so much that it could be turned upside down without running out), the serum proteins were determined by Henriques and Klausen's method (22). Protein determinations were also made in some few cases where the reaction was positive in the course of something more than three hours. In all cases the protein find was compared with the clinical picture and any patholo-anatomical finds, though unfortunately these were lacking in a number of instances.

All in all 304 samples were tested from 279 different animals. Of 237 samples of horse blood from 225 horses 19 gave a positive formol-gel reaction. As 2 of the samples came from previously tested animals, this means that of the horse-blood tests 17 were positive in three hours. Of 62 samples from 49 different cows 30 were positive. Of these 10 were repeats, i. e. the percentage of positive reactions was in horses 7.55 %, in cattle 40.8 %. If the reaction was

¹ In own experiments with three normal donkeys we found a negative formol-gel reaction in three hours.

positive much more frequently in cows than in horses, the reason is mainly that horses are sent to the clinic for very slight ailments, whereas cows are not.

A few sheep, donkeys and goats were also tested, the reactions being negative.

The results of the serum-protein determinations on the positive samples are shown in Table 2. The table, as well as fig. 1, show

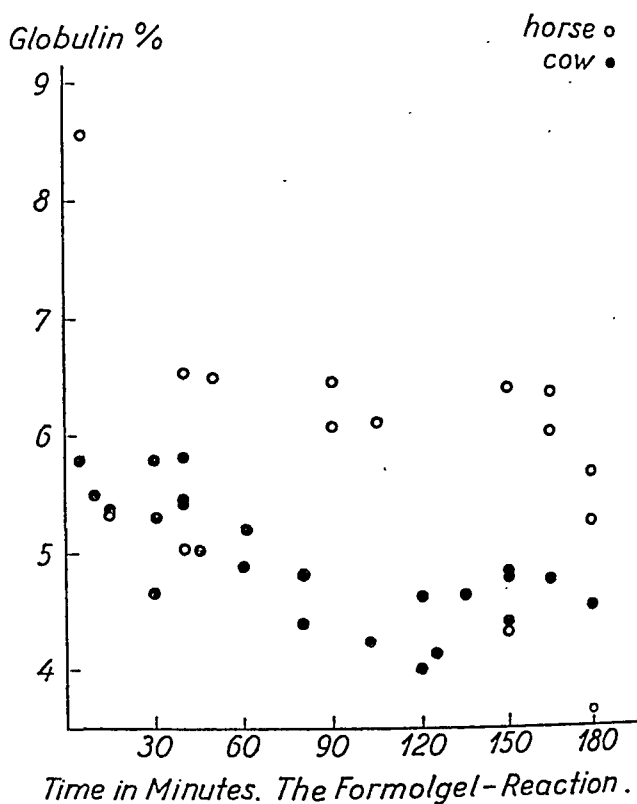


Fig. 1.

that in all cases there was hyperglobulinemia, with globulin values between 3.9 and 6.5 per cent. The degree of hyperglobulinemia is somewhat higher for the horses than for the cattle.

As fig. 1 shows, there is for animal sera as for human sera a rough parallelism between the globulin percentage and the velocity at which the formol-gel reaction becomes positive. In both animal and human sera, however, there is also a considerable diffusion of the values. The rate at which the reaction becomes positive corresponding to the various globulin percentages agrees with what

has previously been found in human blood (6); but there is a difference between horse and cattle serum, as in most cases it requires a higher globulin percentage to produce a positive reaction in a given time in horse serum than in cattle serum.

On comparing the albumin and globulin contents of the samples (fig. 2) we see that there is a rough, inverse proportionality similar to that found earlier in corresponding tests on man (6) and on the

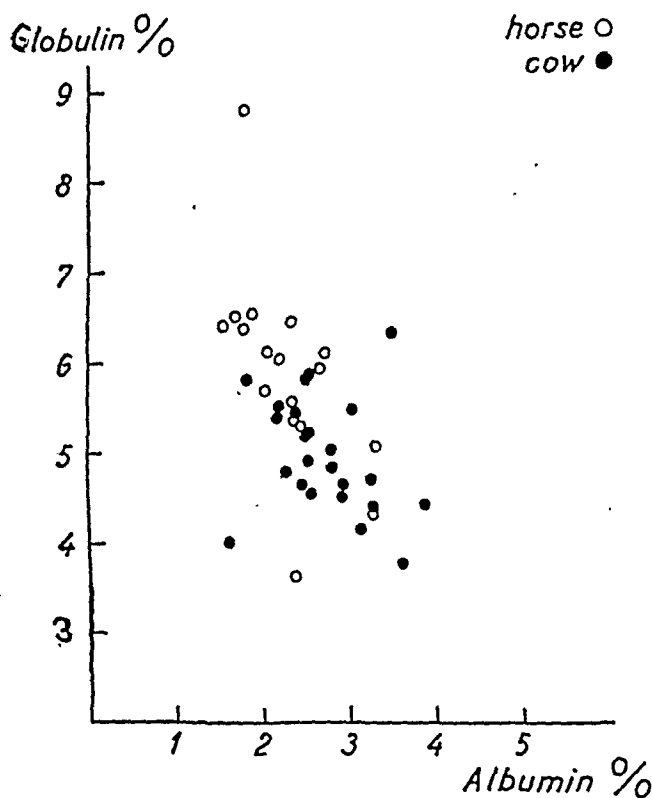


Fig. 2.

rabbits with hyperglobulinemia after injections of pneumococcus vaccine (10).

The disease which in most cases induced hyperglobulinemia among these horses is strangles; in many cases there was an opportunity of microscoping the inflammatory tissue, which was found to be exceedingly rich in plasma cells. In other cases of hyperglobulinemia in horses the affections were of a kind for which we had no biopsy: lung fever, bronchopneumonia, rhinopharyngitis, endocarditis and strongylosis with worm aneurysm. One case was of gangrenous pneumonia, where autopsy revealed plasma-

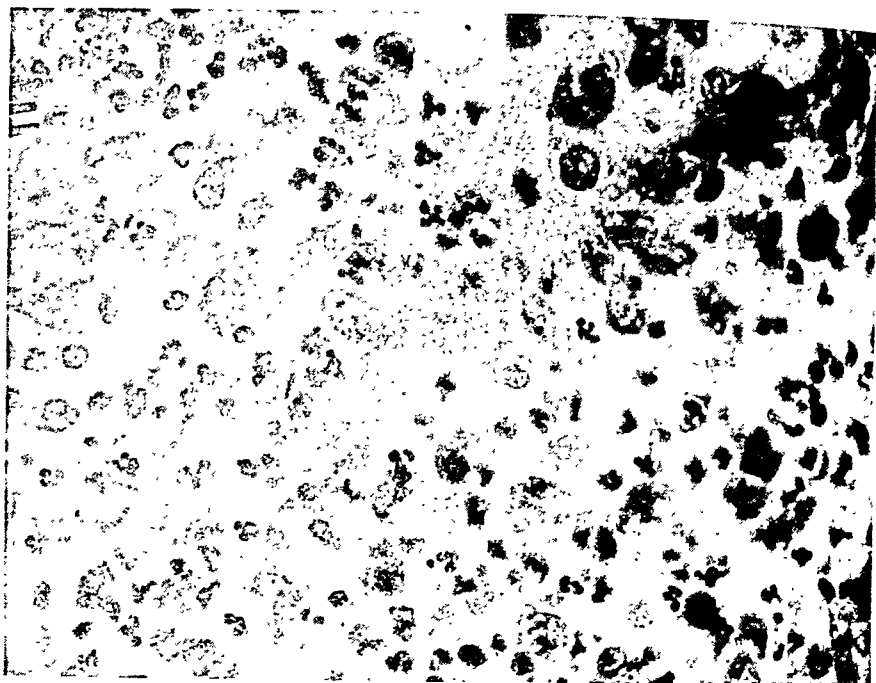


Fig. 3. Case 26. Horse. Absces membrane, showing numerous polymorphnuclear leucocytes and many reticulo-endothelial cells with abundant dark (pyronin-stained) cytoplasm. In the centre of the picture a cell of typical plasmacellshape. Pappenheim Unna-stain. Microphotograph 820 X.

cell infiltration in lymph glands. Another case was that of a horse with myoglobulinuria; it had an abscess in the neck, from which a biopsy was made. It contained no typical plasma cells, but a number of reticulo-endothelial cells with light-coloured nuclei and much protoplasm which, like the plasma cells, took a deep stain with pyronin (fig. 3). The earliest positive formolgel-reaction and the most pronounced hyperglobulinemia in the horse was in a case of pleuritis. As the horse did recover, we had no opportunity to make autopsy, but on examining blood smear, we succeeded in finding plasma cells.

Among the cattle hyperglobulinemia occurred chiefly in cases of tuberculosis. Here there were many opportunities for autopsy with microscopy, which revealed the characteristic tubercles with giant cells and epitheloid cells surrounded by round cells, which in part proved to consist of plasma cells, occurring in very large numbers in lung tissue, pearl nodules (fig. 4), lymph glands and spleen. Hyperglobulinemia was also found with non-tubercu-

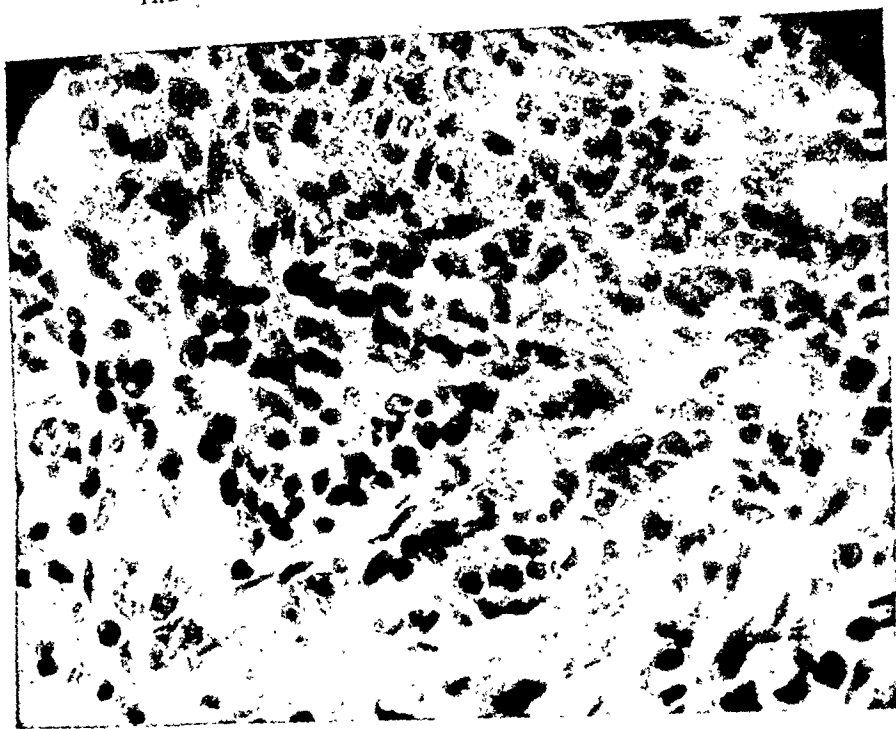


Fig. 4. Case 32. Cow. Tuberculosis. «Pearl nodule». Numerous darkly stained plasma-cells in the unspecific granulation tissue. Upwards in the middle epithelioid cells. Pappenheim-Unna stain. Microphotograph 820 \times .

lous bronchopneumonia; in those cases which led to post-mortem examination we found a great accumulation of plasma cells in lungs and lymphatics. Finally, we had an opportunity to study the histological picture of a kidney and renal hilus glands in a cow with pyelonephritis and hyperglobulinemia, and here again in both places there was a marked accumulation of plasma cells.

Of other diseases accompanying hyperglobulinemia there were chronic mastitis and pericarditis; in one case there was no diagnosis of the animal beyond emaciation. In these cases there was no histological examination.

These investigations have thus confirmed that there is a connection between plasma cells and other reticulo-endothelial cells and hyperglobulinemia, which suggests that these cells are the seat of formation of the increased globulin. In all cases for which we have a microscopic examination of the hyperglobulinemic animals we found plasma-cell accumulation; in most cases very pronounced. In only one case (No. 26) did we find no plasma-cell accumula-

tion, the only material available was a small biopsy from an abscess, so that there may have been a plasma-cell accumulation elsewhere in the animal; but it is very interesting that in the inflammatory tissue we found a number of reticulo-endothelial cells whose protoplasm recalls that of plasma cells in its amplitude and in its capacity for deep staining with pyronin. Among the tuberculous cows there were, besides the plasma cells, cells of varying morphology, apparently forming a transition between plasma cells and reticulo-endothelial cells, which still retained the pronounced stainability with pyronin.

Summary.

By means of examining a large number of horses and cattle 37 animals with hyperglobulinemia were found with the aid of the formol-gel reaction and subsequent protein analysis. An abundance of plasma cells was found in all cases from which we were able to make a biopsy or autopsy. There was one exception, a horse; in membrane from an abscess we found no plasma-cell accumulation but a quantity of reticulo-endothelial cells, of which the protoplasm like that of the plasma cells took a deep stain with pyronin.

The investigations have thus supported the theory that the pathologically increased serum-globulins are formed by plasma cells and other reticulo-endothelial cells.

Bibliography.

1. Andersen, H. C. and Bing, J.: *Acta path. microbiol. scand.* (in press). — 2. Apitz, K.: *Virchows Arch.* 306, 631, 1940. — 3. Armangue, M. and Gonzales, P.: *J. infect. Dis.* 30, 443, 1922. — 4. Bernard, C.: Thèse (No. 22), Toulouse 1929. — 5) Bessemans, A. et Leynen, E.: *C. r. Soc. Biol. Paris*, 87, 104, 1922. — 6. Bing, J.: *Acta med. scand.* 103, 547, 1940. — 7. Bing, J. and Neel, A. V.: *Acta med. scand.* 111, 57, 1942. — 8. Bing, J. and Plum, P.: *Acta med. scand.* 92, 415, 1937. — 9. Bjørneboe, M. and Gormsen, H.: *Nord. Med.* 9, 891, 1941. — 10. Bjørneboe, M.: *Acta path. microbiol. scand.* 20, 221, 1943. — 11. Bjørneboe and Gormsen, H.: *Nord. Med.* 19, 1155, 1943. — 11 a. Brunswick M. and Dauesne J.: *C. r. Soc. Biol. Paris* 125, 333, 1937. — 12. Codounis, A.: *La Protidémie*, Paris 1934. — 13. Combiesca, D.: *C. r. Soc. Biol. Paris* 87, 416, 1922. — 14. Cordier, G.: *C. r. Soc. Biol. Paris* 98, 1333, 1928. — 15. Fleischhacker, H.: *Erg. inn.*

- Med. Kinderheilk. 60, 508, 1942. — 16. Gaté, J. et Papacostas: C. r. Soc. Biol. Paris, 85, 1029, 1921. — 17. Gaté, J.: C. r. Soc. Biol. Paris 98, 1331, 1928. — 18. Gaté, J. et Billa, M.: C. r. Soc. Biol. Paris 99, 811, 1928. — 19. Gørmøsen, H.: Knoglemarvsundersøgelser. Diss. Kbhvn. 1942. — 20. Groth, H.: Finska Läk. Sällsk. Handl. 80, 674, 1937. — 21. Gsell, O.: Klin. Wschr. 18, 778, 1939. — 22. Henriques, V. und Klausen, U.: Biochem. Z. 254, 414, 1934. — 23. Jersild, M.: Acta dermato-vener. 18, 491, 1937. — 24. Kolouch, Fr.: Proc. Soc. exp. Biol. N. Y. 39, 147, 1938. — 25. Markoff, N.: D. Arch. klin. Med. 180, 530, 1937. — 26. Panisset, L. et Verge, J.: C. r. Soc. Biol. Paris 87, 667, 1922. — 27. Petri, S., Norgaard, F. and Bing, J.: Amer. J. med. sci. 195, 717, 1938. — 28. Plantureux, E.: C. r. Soc. Biol. Paris 88, 1189, 1923. — 29. Reymann, G. C.: Z. Immun. Forsch. 39, 15, 1929. — 30. Rohr, K.: Helv. Med. Acta 5, 544, 1938. — 31. Schubauer, A.: Diss. Wien 1940. Abstr. Wien. tierärztl. M.schr. 28, 506, 1941. — 32. Wladasch, A.: Biochem. Z. 287, 337, 1936. — 33. Wuhrmann, F. und Leuthardt, F.: Klin. Wschr. 17, 409, 1938.
-

(From the medical clinics of the State University at Utrecht, Holland,
Superintendent-director Prof. Dr. C. D. de Langen).

The Phosphatide and total Cholesterin Capacity of the Serum and its Influence on the Blood Coagulation period.

By

Dr. J. B. PROÖST.

(Submitted for publication September 25, 1943).

In connection with the part which the blood lipoids play in blood coagulation, quantitative determinations have been carried out of phosphatides and cholesterin under special physiological conditions, and the influence of these lipoids on the blood coagulation has been traced.

The capacity of the serum in phosphatides, and the antagonistically active cholesterin, was tested in cases of aged people and puerperae, and for purposes of comparison in gravidae at the close of the period of pregnancy. Just these groups of test subjects were selected for a special reason. Festen (*Geneeskundige Bladen* 1938, 35ste serie. no VII) discusses the influence which a raised phosphatide capacity of the blood has on the coagulation period viz. that of shortening it. A quicker blood coagulation is alleged to affect the formation of developed thrombosis under special conditions, where local thrombi had been formed. In selecting test subjects from those groups in whom, as experience teaches, the chances of thrombosis are greater than in others, the results, viewed in this connection, might possibly be useful.

At the same time the mutual relation between phosphatides and cholesterin has been checked. This is of importance, because

there exists an antagonistic action as between phosphatides and cholesterol. This functional antagonism expresses itself:

1. in *hemolysis* from cobra poison. Cholesterol checks the speed of hemolysis as contrasted with lecithin.

Brinkman and van Dam¹ found antagonistic action of cholesterol and lecithin in hemolysis in resistance determinations. Physiologically lecithin reduces the resistance. Even very small quantities of cholesterol will react antagonistically and increase the resistance.

2. in the *coagulation of the blood*. Thus cholesterol appears to delay the process; lecithin and cephalin, prepared by Zak² from bovine brains, seems to accelerate the coagulation.

3. in the *phagocytal capacity* of the leucocytes, which is checked by cholesterol, as Stuber³ records. Lecithin leaves the phagocytal capacity unaffected, but can eliminate the cholesterol check.

4. in the *residuary speed* of the erythrocytes. According to Kürten's⁴ researches this is accelerated by cholesterol, whereas lecithin checks it. Lecithin reduces the supply of the erythrocytes; cholesterol isolates the cell, and discharges it.

5. in the *quotient* $\frac{\text{cholesterin}}{\text{phosphatides}}$.

The mutual relationships of the lipoids are an important conception in the physiology of the cells and tissues. Though cholesterol and phosphatides are chemically very far removed from each other, they always occur together, and are combined under the name of lipoids.

Mayer and Schaeffer⁵ regard protoplasm as a mixture of fixed quantities of albumen, lipoids and water. These are the «*constantes cellulaires*». These constants determine a certain type of cell and tissue. The characteristic of a special tissue, consequently also of the blood, does not rest upon the absolute values of the lipoids, but on their mutual relationship. Mayer and Schaeffer thus speak of the «*coefficient lipocytiqne*».

¹ Biochem. Zeitschrift 108, 51, 1920.

² Zeitschr. f. Exp. Pathologie und Therapie 70, 27, 1912.

³ Biochem. Zeitschr. 51, 211; 53, 493.

⁴ Pflüger's Archiv. Bd. 185, 248, 1920.

⁵ Acad. des Sciences, t. CLVI, 487, 1913.

⁶ Journal de Physiologie et Pathologie generale t. XVI, 408.

In blood are distinguished (Terroine):

- a. »l'indice lipémique»: the total lipoidgrade.
- b. the »coefficient lipémique»: the relation $\frac{\text{cholesterin}}{\text{fatty acids}}$.

It is striking that the organism tries to keep the »coefficient lipocytyque», the »coefficient lipémique», and the quotient $\frac{\text{cholesterin}}{\text{phosphatides}}$ constant, under very different physiological and probably also pathological conditions.

In this test this latter quotient, of which numerator and denominator have been naturally expressed in homogeneous units (mg %), has been traced for normal people, for old people and for puerperae.

The proportion of phosphatide in the blood serum was determined according to the method of Küttner and Cohen.¹ This is based on the reduction of phosphormolybdenous acid with tinchlorid, a blue discoloration of molybdenumoxide being caused. The intensity of this blue color is comensurate with the quantity of phosphorous, which may be compared colorimetrically with a standard solution. With a departure from Küttner and Cohen's method the intensity of this blue colour was determined, in this research, with Zeiss' Stufenphotometer. The proportion of cholesterin in the blood serum was determined by the method of Grigaut, which is based on the method of Liebermann and Burchard. The principle of this is that from a mixture of alcoholic lye and serum, the cholesterin (with the cholesterin esters) is transferred quantitatively by extracting once with ether. The cholesterin is dissolved in dry chloroform and with it the reaction of Liebermann and Burchard is performed. The colorimetric comparison, however, was replaced here too by an extinction determination with Zeiss' Stufenphotometer.

The determination of the period of blood coagulation, i. e. the time elapsing between the moment of the venipuncture, and the complete coagulation of the blood, is based on a recalcification of oxalate plasm. The difficulty of judging of the exact-moment of the onset of cloudiness, and the complete coagulation of the recalci-

¹ Journal of Biol. Chem. LXXV, 517, 1927.

fied oxalate plasm was met by registration with the aid of a selenium-photocell and a reflector-galvanometer. At the same time, in this way was determined the reaction time i. e. the time elapsing between the moment of venipuncture and the commencement of the coagulation.

By the above-mentioned methods were performed quantitative determinations of the amount of cholesterin in the serum and of its phosphatides. Further their mutual relationship Q. i. e. $\frac{\text{cholesterin}}{\text{phosphatides}}$ was traced. Then the reaction time and the coagulation time of the blood were determined by recalcification of the oxalate plasm.

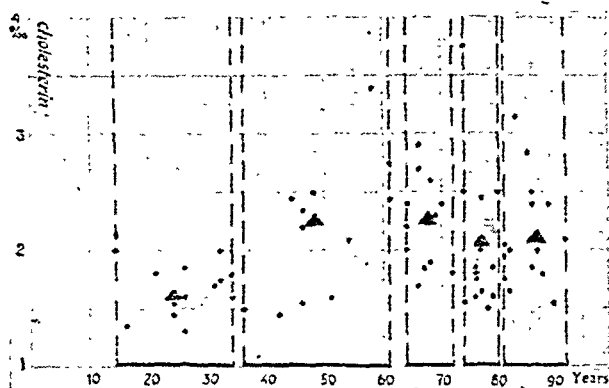
For purposes of comparison, the determination of cholesterin and phosphatides were made, first of all, in the serum; that of reaction time and coagulation time in the plasm of a number of »normal persons», by which is understood patients admitted to the hospital, in whom, according to the diagnosis, no change in the proportion of cholesterin and phosphatide might be expected.

The patients on whom the investigation was made, were divided according to age into groups of almost equal numbers; by each group were determined the average age, the proportions of cholesterin and phosphatide, and their quotient. We found:

age-group	number of persons	average age	cholesterin ‰	phosphatides mg %	Q
14—34 y	13	26 $\frac{1}{2}$ y	1.67	6.5	29
36—61 y	14	49 y	2.21	7.6	29
64—72 y	13	67 y	2.23	8.45	26 $\frac{1}{2}$
74—80 y	14	76 $\frac{1}{2}$ y	2.02	8.55	23 $\frac{1}{2}$
81—92 y	15	85 y	2.06	8.1	25 $\frac{1}{2}$

age-group	number of persons	average age	reaction time (min)	coagulation time (min)
14—32 y	10	25 y	3.3	9.0
34—48 y	10	41 y	2.8	8.5
51—72 y	10	64 y	1.85	6.3
74—78 y	10	76 y	1.25	4.4
79—90 y	11	84 y	1.7	5.0

We represent this graphically by showing on the horizontal axis the age in years, and by indicating the age-groups through the whole graph with dotted lines. On the vertical axis the proportion of cholesterin is then expressed in %, the proportion of phosphatide in mg %, the quotient, the reaction time and the coagulation time in minutes. Every observation is indicated by ●, every group average by ▲, the base of the triangle showing the value. From the graphs appears:



1°. The proportion of cholesterin in the serum in the group from 14 to 34 years is considerably lower than in the other age-groups. In these other groups, indeed, a rise in the proportion of cholesterin does appear, but this does not run parallel with age, as Bürger and Möbius¹ and also Parhon² indicate.

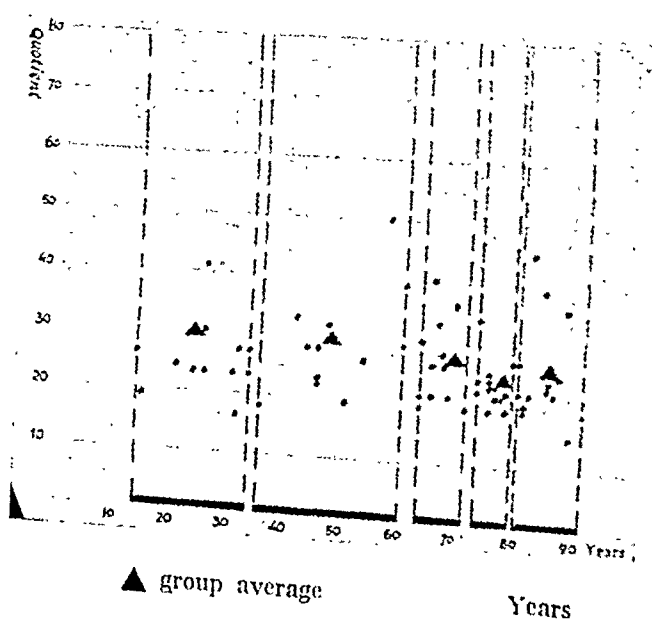
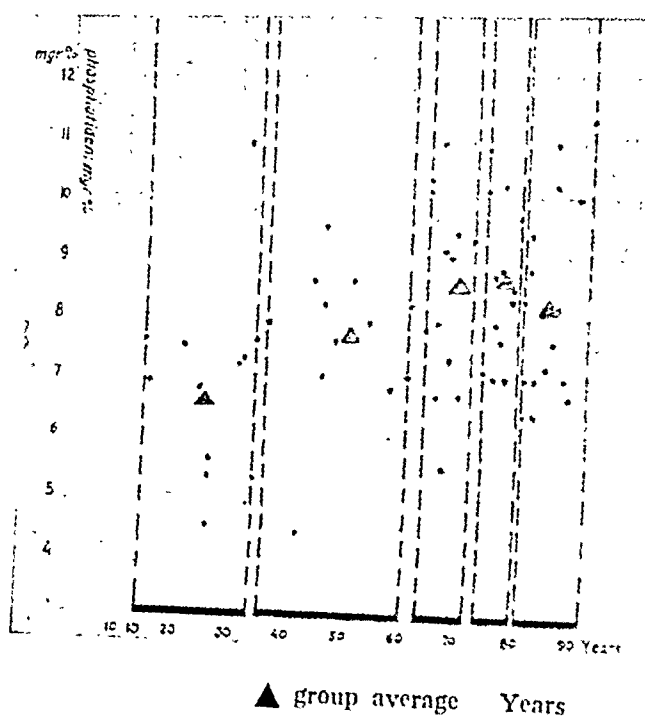
The fall which some investigators observe in persons above 75 may emerge from these observations, but is not proved.

2°. The proportion of phosphatide in the serum, indeed, appears to rise with age, and is parallel to it. Here a fall occurs in the age-group of the oldest test-subjects. This may be due to the reduced need for combustion.

3°. The quotients of the various age-groups give averages which form a fairly level curve, as was to be expected in view of the antagonistic effects of these lipoids. Beyond the age of 60 the proportion of the phosphatide seems, however, to increase more than the proportion of cholesterin, so that the quotient falls somewhat. Above the age of 81 the quotient increase somewhat.

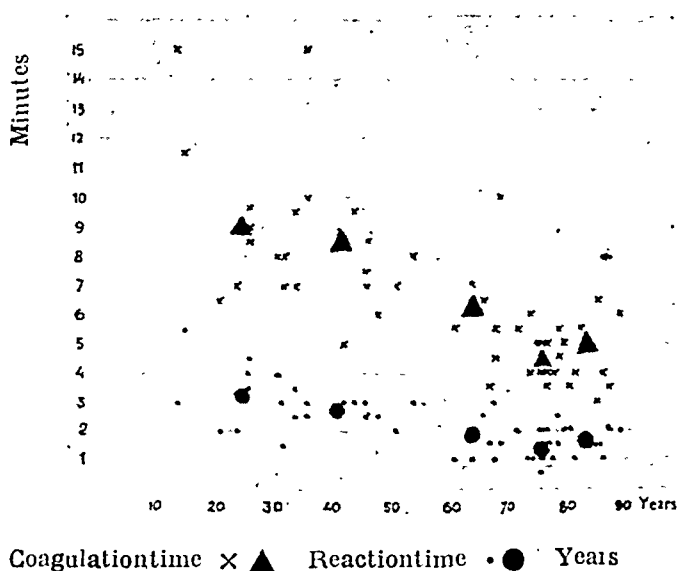
¹ Klin. Wochenschrift 1349, 1934.

² Comptes Rend. Soc. de Biol. Bd. 88, 231, 1923.



4°. It proves that a distinct connection exists between the coagulation time, the reaction time and age respectively. Fester is of opinion that the phosphatides can shorten the coagulation time of the blood considerably, and that the extent of the percentage of the blood of phosphatides to a certain degree is commensu-

rate with the extent of the inclination to coagulate.» This investigation does not definitely confirm this statement. It is true that the shortening of the coagulation time runs parallel with the increase in age, and the increase in the proportion of phosphatide is likewise parallel to that of age. Also the slowing down in the case of persons above 80 years which is perceptible in the phosphatides, runs parallel with a lengthened coagulation time. This however is also the case with the antagonist, with cholesterin, though this is much less pronounced. No influence of the phosphatides can be claimed however.



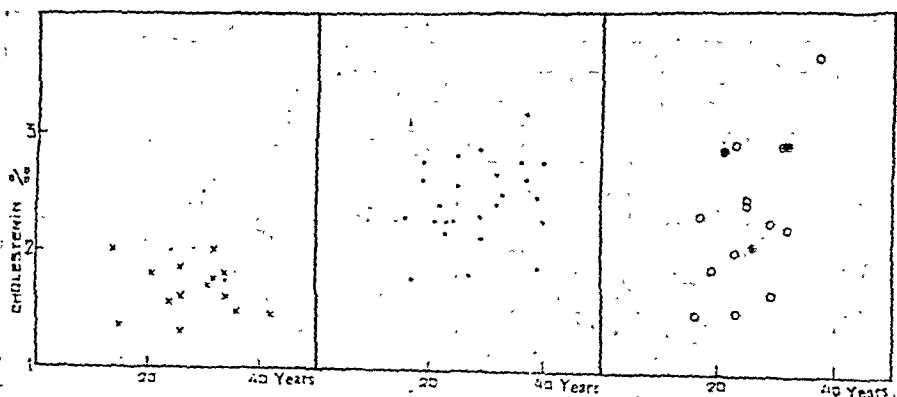
Pregnant women, and those in childbed whose blood was examined, were healthy women, who had been admitted to the obstetric clinic owing to social circumstances or possible difficulties in connection with the confinement. Women who exhibited a rise of temperature, anaemic patients, and those who showed albuminuria during their gravidity, were excluded from the investigation. The examinations of the gravidæ were made shortly before partus; of those recently confined between the eighth and twelfth day post partum. There was no opportunity for blood examinations in the cases of all of those women at the end of their pregnancy; therefore a number of determinations were made only during the puerperium.

The ages varied between 16 and 45 years; the normal ones, for purposes of comparison, belonged to a corresponding age-group. Here, too venipuncture was performed early in the morning, before the patient had breakfasted.

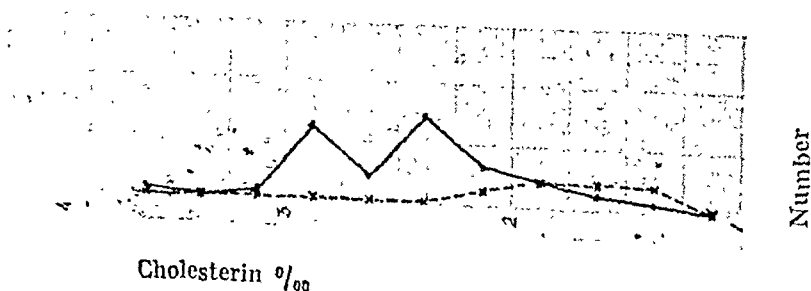
As comparison material were employed the same data, used for purposes of comparison with the results from the older patients, and indicated by »normal». Moreover the number of normal reaction and coagulation times was indicated somewhat; the determinations too have been represented graphically by the following symbols; x for normals

• post partum

○ for pregnant women



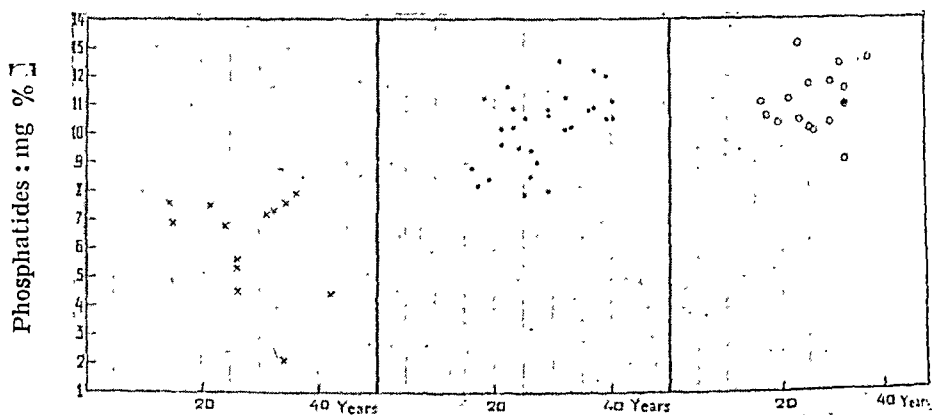
Moreover a frequency-curve has been drawn from the values in the cases of those in childbed, and in those of normal women. Cholesterol, phosphatides, reaction time, and coagulation time respectively are indicated on the vertical axis in the annexed diagram. With an arbitrarily chosen unit of climax, c. q. 0.250 ‰ of cholesterol, 1 mg % of phosphatides, 1 minute of reaction time, and 1 minute of coagulation time, the number of cases of gravidæ



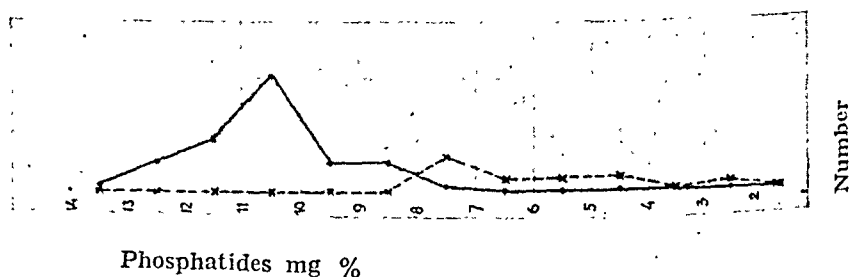
and puerperae together is counted repeatedly, and the numbers found noted down against the comparison material at half the height of the unit of climax. The numbers of gravaidae and puerperae are joined up with a full line, the number of normal persons with a dotted line.

In connection with the values found, the following points are to be observed:

1. *Cholesterin* seems to have increased considerably, both in pregnancy and during childbed. There is no distinct difference before and after the partus: the highest values fall somewhat post partum, the lowest rise. On the frequencycurve, when the number of cases per 0.250 ‰ is noted down at half height, above 2 ‰ the number of gravaidae and puerperae appears to rise sharply, viz. to 4 cases per group of 0.250 ‰ rise, whereas the number of normal cases remains at nought above 0.250 ‰.



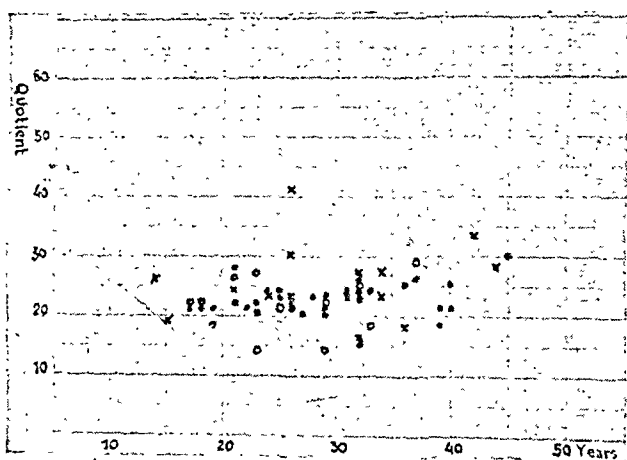
2. The *phosphatides* increased considerably, both during pregnancy and after partus. Yet after partus the values appear to be generally somewhat lower than before partus. The frequency cur-



ves appear to cross each other between 7 and 9 mg %, till between 10 and 11 mg %, a maximum of 20 gravidæ and puerperæ is to be read as against 0 normal cases.

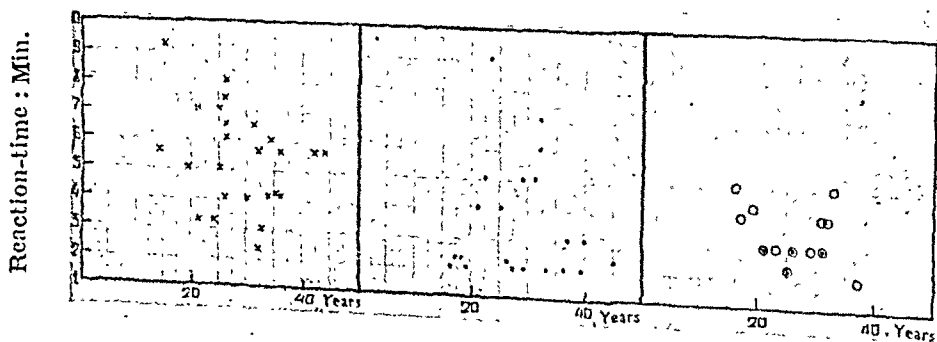
Beyond it the pregnancy curve falls evenly.

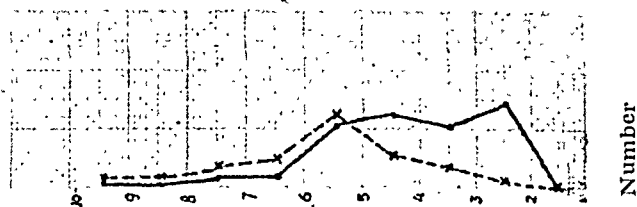
3. The quotient $\frac{\text{cholesterin}}{\text{phosphatides}}$ also appears to be fairly constant at the end of pregnancy, and a short time after partus. By far the greater proportion (39 of 45 observations) vary between 20 and 30, and appear even to be more constant than in the test-subjects of the same age.



Years

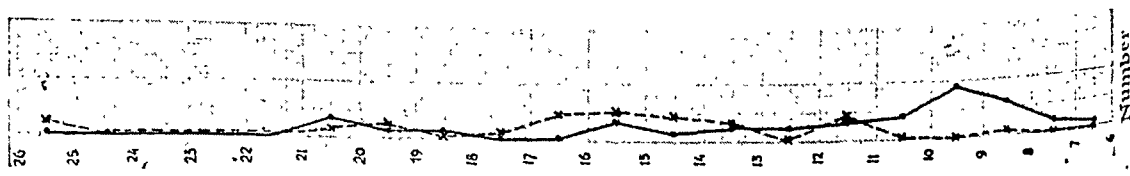
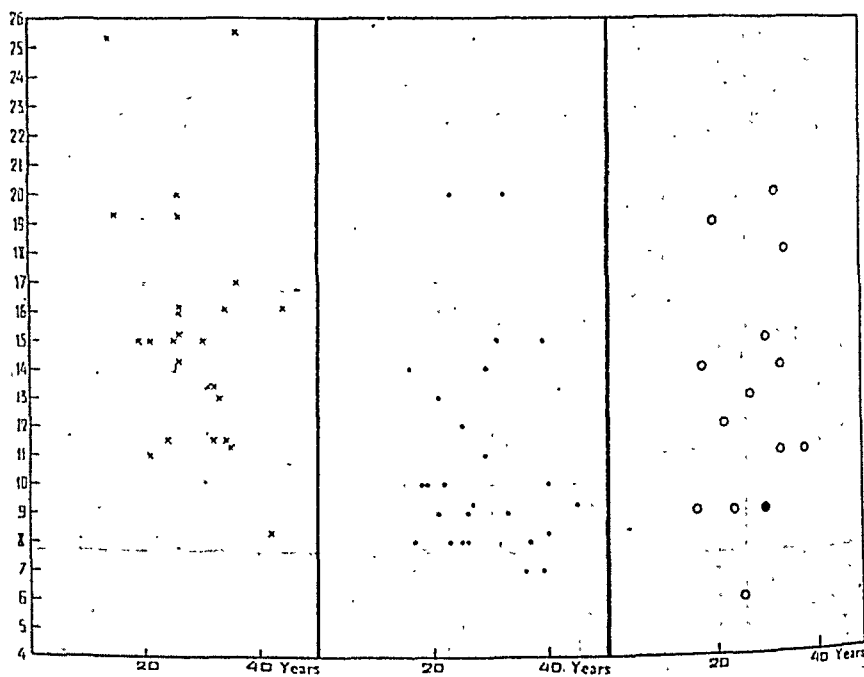
4. The reaction time shows a distinct contraction during gravidity and puerperium. A checking of the figures shows no distinct difference before and after partus.





5. The *coagulation time* likewise shows a distinct contraction before and after confinement; the contracted coagulation time after partus is still a little more pronounced than before it.

Also from the frequency curves of the reactiontime and the coagulationtime a maximum appears to be reached in the very short coagulationtime, in contrast with the normal cases, where these lie between 5 and 6 minutes, and 13 and 17 minutes respectively.



Summary and conclusions.

An investigation was made as to the quantities of total cholesterol and phosphatides in the serum, and their mutual relations in normal persons with special reference to old age.

At the same time the reaction time and coagulation time of the blood were traced by recalcification of oxalate plasma.

There appears to exist:

1. A greater proportion of cholesterol in the serum at an older age;
2. a more strongly pronounced increase of the phosphatides at older ages;
3. a fairly constant proportion of $\frac{\text{cholesterin}}{\text{phosphatides}}$ for all ages, with a slight fall between 70 and 80 years;
4. a distinct contraction of the reaction time and coagulation time with increase of age.

The percentage of cholesterol and phosphatides in the serum was examined at the end of the pregnancy, and between the 8th and 12th day post partum.

There appears to exist:

1. A greater proportion of cholesterol in the serum at the end of pregnancy and during childbed;
 2. a greater proportion of phosphatide in the serum at the end of gravidity and during puerperium;
 3. a fairly constant proportion of $\frac{\text{cholesterin}}{\text{phosphatides}}$ in the last weeks of pregnancy and a short time after the partus.
 4. distinct contraction of reaction time and coagulation time before and after confinement.
-

Ouvrages envoyés aux Acta medica Scandinavica.

Max Hochrein: Herzkrankheiten. Band II: Klinik der Koronarerkrankungen unter Berücksichtigung funktioneller Störungen des peripheren Kreislaufes. 679 S. 192 Abb. Preis: geh. RM 31: —, geb. RM 33: —. Verlag von Theodor Steinkopff, Dresden und Leipzig, 1943.

(Aus dem »Wenner-Gren Institut für experimentelle Biologie« der Universität Stockholm).

Modellversuche zum Verständnis des allergischen Bronchialasthmas.

(Versuche mit Ziegen- und Aalserum.)

Von

PAUL KALLÓS und LISELOTTE KALLÓS-DEFFNER.

(Bei der Redaktion am 12. Okt. 1943 eingegangen.)

I.

Für das Studium der allergischen Prozesse in der Lunge erwies sich die Methode bei Meerschweinchen durch Einatmenlassen des homologen Allergens bei allergischen Versuchstieren (P. Kallós und W. Pagel 1937, P. Kallós und L. Kallós-Deffner, B. Ewert und P. Kallós u. a.) bzw. durch Histamininhalation oder durch Einatmung von Forssman-Antiserum bei unvorbehandelten Tieren (P. Kallós und W. Pagel 1937, P. Kallós und L. Kallós-Deffner 1942) »Asthmaanfälle« auszulösen, als besonders vorteilhaft. Neuerdings wurde diese Methode von P. Kallós (1942) zur Klärung gewisser Probleme der Tuberkulinallergie herangezogen. O. Schaumann (1942) hat erneut gezeigt, dass die bronchospastischen Anfälle, die man nach P. Kallós und W. Pagel bei Meerschweinchen durch Histamininhalation regelmässig auslösen kann, besonders geeignet sind um die Wirkung von spasmolytischen Mitteln zu testen. O. Schaumann konnte dabei die Befunde, welche P. Kallós und W. Pagel erhoben haben, voll bestätigen. O. Schaumann führt irrtümlicherweise an, dass bereits H. L. Alexander und Mitarb. Modellversuche mit Histamininhalation ausgeführt hätten.

Es liegt uns ferne eine Prioritätsfrage zu konstruieren, doch glauben wir feststellen zu müssen, dass solche Versuche erstmalig von P. Kallós und W. Pagel ausgeführt worden sind. O. Schaumann hat die Pharmaka, deren Wirkung zu bestimmen war, in einem Teil seiner Versuche zusammen mit der Histaminlösung verspritzt und die Verzögerung bzw. das Ausbleiben des Histamineffektes als Mass der therapeutischen Wirkung betrachtet. Wir glauben, dass dieses Vorgehen nicht zweckmässig ist. Mittel, deren Wirkung man prüfen will, sollen vielmehr entweder eine Zeit vor der Inhalation oder nach Auftreten des bronchospastischen Anfalles zugeführt werden, wie dies in den Versuchen von P. Kallós und W. Pagel sowie von P. Kallós und L. Kallós-Deffner geschah. So erhält man eine direkte Vorstellung über die prophylaktische bzw. therapeutische Wirkung der zu prüfenden Verbindungen. Eine grosse experimentelle Arbeit, der Histamin- bzw. Allergeneinatmungsversuche bei Meerschweinchen zugrundeliegen, hat H. Colldahl vorgelegt. Er hat die Methode zur Auslösung von »Stenoseatmung« benutzt, um die Folgen derselben für den Gasstoffwechsel untersuchen zu können. Bereits B. Ewert und P. Kallós haben gezeigt, dass sowohl der echte Asthmaanfall, wie er bei Inhalation des homologen Allergens bei allergischen Meerschweinchen zustandekommt, wie auch der bronchospastische Anfall, welcher durch Histamininhalation bei unvorbehandelten Meerschweinchen ausgelöst werden kann, eine Anoxaemie bedingen, die zu einer Anoxie der Herzmuskulatur führt, welche Störungen der Herztätigkeit bedingt, die im Anfall elektrokardiographisch regelmässig nachzuweisen sind. Die Untersuchungen von H. Colldahl haben zu einer direkten Bestätigung dieser Erklärung der elektrokardiographischen Befunde von B. Ewert und P. Kallós geführt. H. Colldahl konnte nämlich den Nachweis erbringen, dass die Form der Stenoseatmung, welche im Asthmaanfall bzw. während des durch Histamineinatmung bedingten bronchospastischen Anfalles besteht, die Lungenventillation erheblich verschlechtert, so dass der Organismus unter Einwirkung eines Sauerstoffmangels und Kohlensäureüberschusses steht. Besteht dieser Zustand genügend lange, so kommt es zu einer Schädigung des Gewebsstoffwechsels, u. a. wahrscheinlich zu einer Herabsetzung des Cozymasegehaltes und zu einer »Schädigung der Funktionsabläufe, in die die Cozymase normalerweise eingreifen muss«. Die Gewebsatmung (besonders die

der Leber) war nach H. Colldahl nach einem schweren Anfall stets stark herabgesetzt, so dass man damit rechnen muss, dass die Anfälle tiefgreifende allgemeine Veränderungen bedingen. H. Colldahl unterscheidet nicht streng zwischen dem echten, allergischen Asthmaanfall und dem bronchospastischen Anfall nach Histamininhalation. Selbstverständlich bedingen beide Zustände erwartungsgemäss eine Verschlechterung der Lungenventilation und damit ist in beiden Fällen die Grundlage zu der Beeinträchtigung der oxydativen Prozesse gegeben. Da die Pathologie der beiden Zustände nach unseren Untersuchungen verschieden ist, wäre es angebracht gewesen die Folgen der Allergen- bzw. Histamineinatmung gesondert zu betrachten. Der durch Histamineinatmung bedingte bronchospastische Zustand kann auch nicht ohne weiteres als »experimentelles Asthma« bezeichnet werden, wie H. Colldahl dies tut. Diese Bezeichnung muss vielmehr dem echten, allergischen Asthma vorbehalten bleiben. P. Kallós und W. Pagel haben die Histamin- und Acetylcholininhalation ausdrücklich als »Modellversuche« bezeichnet und die bronchospastischen Anfälle, die bei dieser Versuchsanordnung entstehen, dem echten Asthma in keiner Weise gleichgesetzt. Es wäre auch von grossem Interesse zu erfahren, inwieweit die Veränderungen des Gewebsstoffwechsels beständig sind, besonders auch bei solchen Tieren, die wiederholte allergische bzw. Histaminanfälle überstanden haben. Die Untersuchungen von H. Colldahl geben jedoch hierüber keine Auskunft. Nach B. Ewert und P. Kallós bestehen die Veränderungen der Herztätigkeit nur während des Asthmaanfalls. Auch nach wiederholten schweren allergischen bzw. Histaminanfällen waren die Veränderungen nicht beständig und im Herzen konnten auch pathologisch-anatomisch nur selten gewebliche Schädigungen (vgl. W. Pagel) nachgewiesen werden. Beim Menschen scheinen die Verhältnisse etwas anders zu liegen. Nach den elektrokardiographischen Untersuchungen von F. Mainzer und M. Krause, J. Harkavy und A. Romanoff sowie E. Urbach, A. Loew und Ph. M. Gottlieb bestehen nämlich bei der Mehrzahl der untersuchten Asthmapatienten während des Anfalls die Veränderungen, welche B. Ewert und P. Kallós im experimentellen Asthma des Meerschweinchens konstatiert haben und die auch nach diesen Autoren durch eine Anoxie des Myokards bedingt werden. Nach Abklingen des Anfalls bleibt aber eine Störung der

Herztätigkeit oft eine längere Zeit hindurch (Tage bis Wochen, vgl. insbesondere F. Mainzer und M. Krause) oder auch für immer zurück. Dies wird durch eine allergische Koronarerkrankung oder durch eine anoxische Myokardschädigung erklärt. Für diese Verschiedenheit können vielleicht die Begleitumstände verantwortlich gemacht werden, welche bei asthmatischen Menschen vorliegen und den Zustand komplizieren. Diese sind: Infektionen, Arbeitsbelastung des Herzens und Belastung des Herzens durch die gegen den Asthmaanfall gerichtete Medikation. Dass diese Annahme eine gewisse Berechtigung besitzt, beweisen die Untersuchungen von R. Knepper, ferner unsere eigenen Versuche, die bei W. Pagel angeführt sind und nach welchen die Verabreichung von Adrenalin oder Coffein in mässigen Dosen im allergischen Anfall bei Versuchstieren dazu führen kann, dass Myokardschädigungen allergischer Art auftreten. Unseres Erachtens muss man diesen Befunden in der Zukunft Rechnung tragen.

Alle erwähnten Untersuchungen lassen erkennen, dass die verschiedenen Formen des experimentellen Asthmas wertvolle Aufschlüsse über strittige Fragen der Asthmapathologie liefern können. Darüber hinaus eignet sich die Inhalationsmethode, wie eingangs erwähnt, auch dazu, allergische Prozesse in der Lunge hervorzurufen und in verschiedenen Stadien ihrer Entwicklung studieren zu können.

II.

Anlässlich unserer früheren Untersuchungen ergab sich, dass die Anfälle, welche bei unvorbehandelten Meerschweinchen durch Histamin- oder Acetylcholininhalation ausgelöst werden können, hauptsächlich bronchospastisch bedingt sind, während die Anfälle, welche bei ebenfalls unvorbehandelten Meerschweinchen infolge Einatmung von Forssman-Antiserum zustandekommen, vornehmlich auf einer Gefässschädigung in der Lunge, zu der Parenchymveränderungen hinzukommen, beruhen. Die Asthmaanfälle schliesslich, welche bei allergischen Meerschweinchen durch Einatmung des homologen Allergens ausgelöst werden können, lassen eine Beteiligung aller dieser Komponenten erkennen. Ein wesentlicher Unterschied bestand darin, dass bei den allergischen Prozessen sensu strictiori von Anfang an eine sehr starke Beteiligung

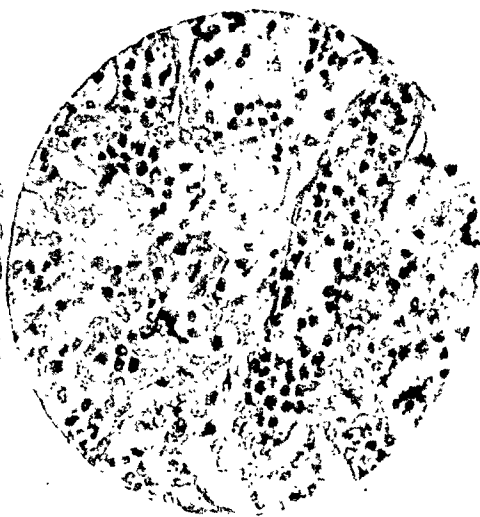


Abb. 1. Submuköses Gefäß, strotzend gefüllt mit Eosinophylzellen (experimentelles Asthma beim Meerschweinchen).

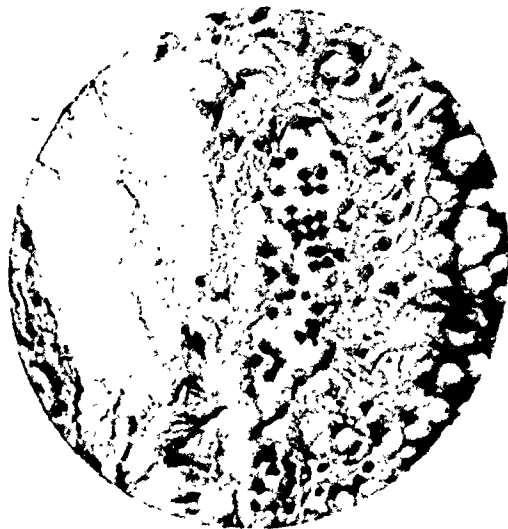


Abb. 2. Submuköses Gefäß, strotzend mit Eosinophylzellen gefüllt. Gewebseosinophilie (experimentelles Asthma beim Meerschweinchen).



Abb. 3. Marginales Emphysem mit eosinophiler Septeninfiltration und Verdickung bei einem experimentell asthmatischen Meerschweinchen.

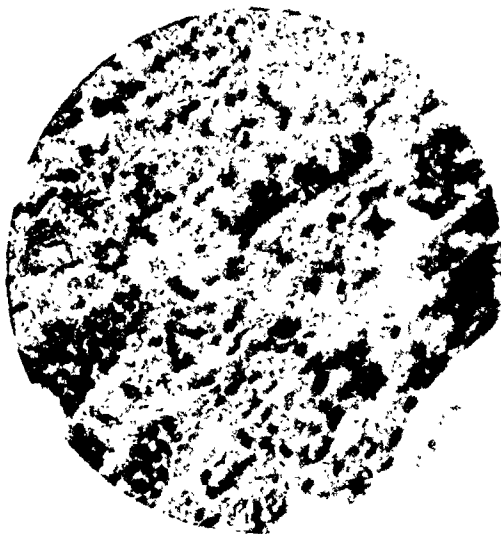


Abb. 4. Eosinophile Granulome der Alveolarsepten bei einem experimentell asthmatischen Meerschweinchen.

eosinophiler Leukozyten zu verzeichnen war, und zwar völlig unabhängig von der Art des Allergens. Wie erinnerlich fehlten hingegen die Eosinophilen fast vollständig in den durch Histamin bzw. Forssman-Antiserum hervorgerufenen Gewebsveränderungen.

Löst man einen allergischen Asthmaanfall z. B. bei einem gegen Eiklar allergischen Meerschweinchen durch Einatmenlassen des feinversprayten homologen Allergens aus, so kommt es, wie die Abb. 1 und 2 (P. Kallós und W. Pagel) zeigen, bereits nach wenigen Minuten zu einem enormen Zustrom eosinophiler Leukozyten, die die peribronchialen Gefäße so gut wie ausfüllen und bereits sehr frühzeitig in das Gewebe einwandern. Nach einigen derartigen Asthmaanfällen findet man ausgedehnte Gebiete in der Lunge, die eine sehr ausgeprägte eosinophile Septeninfiltration aufweisen (Abb. 3) und es kommt sogar zur Ausbildung von eosinophilen Granulomen (Abb. 4). Es ist gegenwärtig nicht zu erklären, warum unter Einwirkung des Forssman-Antiserums keine Gewebs-eosinophilie zustandekommt. Es handelt sich ja dabei um die Reaktion des zellständigen Antigens mit dem zugeführten Antikörper, also um einen analogen Vorgang wie bei der Allergie.

Die Rolle der Eosinophilzellen ist ungeklärt. Aus der ausführlichen Diskussion und den experimentellen Befunden, die A. C. P. Campbell, A. M. Drennan und T. Rettie vorgelegt haben, scheint hervorzugehen, dass die Gewebseosinophilie eine Folgeerscheinung allergischer Reaktionen ist. Die Eosinophilzellen haben nach diesen Autoren keine Schutzfunktion. W. Pagel spricht sich ebenfalls dafür aus, dass das Vorliegen einer Gewebseosinophilie vermuten lässt, dass eine allergische Reaktion sich im betreffenden Gewebsgebiet abgespielt hat. Auch wir haben uns dieser Auffassung, die durch die oben erwähnten Befunde auch bekräftigt wurde, angeschlossen und der Vermutung Ausdruck gegeben, dass die Gewebseosinophilie vielleicht Attribut der allergischen Reaktionen im engeren Sinne, wie sie bei allergischen Organismen unter Einwirkung des homologen Allergens auftreten, ist. Die Annahme von F. Pescatori, dass die Ursache der Eosinophilie eine Asphyxie sei und die von N. Banerji, nach welcher die Erhöhung des Kohlensäuregehaltes des Blutes eine Eosinophilie bedingt, sind wenig wahrscheinlich, da die Histamin- und Forssman-Tiere in unseren Versuchen ebenso hochgradig asphyktisch waren und wahrscheinlich auch eine ebensolche Erhöhung des Kohlensäure-

gehaltenes ihres Blutes aufgewiesen haben, wie die allergisch-asthmatischen Tiere, doch wiesen nur die letztgenannten eine Gewebseosinophilie auf. Allerdings beziehen sich die Angaben von F. Pescatori sowie die von N. Banerji auf die Eosinophilen des Blutes. Es ist möglich, dass die genannten Faktoren die Anzahl der Eosinophilen im Blute beeinflussen.

Zur Klärung dieser Frage schien es uns angebracht zu sein die Auslösung von »Asthmaanfällen« bei Meerschweinchen durch andere Reizmittel zu versuchen und die Befunde mit den bisher erhobenen zu vergleichen.

III.

Wie eingangs erwähnt ist es uns gelungen den Asthmaanfall in seine verschiedenen genetischen Komponenten zu zerlegen. Der Spasmus der glatten Muskulatur der Bronchien einerseits und Veränderungen des Tonus und der Permeabilität der Gefäße andererseits spielen die bestimmende Rolle. Diese Komponenten müssen auch bei den prophylaktischen und therapeutischen Bestrebungen berücksichtigt werden. Vorwiegend bronchospastische Anfälle konnten wir bislang nur mit Histamin bzw. Acetylcholin auslösen, während vorwiegend vasculär bedingte Asthmaanfälle, ohne Beteiligung der glatten Muskulatur der Bronchien, auch auf dem Wege einer Antigen-Antikörperreaktion, nämlich mit Forssman-Antiserum, ausgelöst werden konnten. In der vorliegenden Versuchsreihe waren wir u. a. bestrebt bronchospastische Anfälle auf derselben pathogenetischen Grundlage zu erzeugen.

Seit alters her ist es bekannt (geschichtliche Angaben s. bei A. Coca), dass artfremdes Serum für bestimmte Tierarten bei parenteraler Zuführung primär giftig ist. Primär giftiges Serum ruft bei lokaler, z. B. subkutaner, Applikation entzündliche Erscheinungen hervor, bei intravenöser oder intraperitonealer Zuführung kommt es oft zu einem tödlichen Shock. Ist eine Serumart für eine Tierart primär giftig, so wirkt sie auch meistens auf die Blutkörperchen derselben Tierart hämolytisch. Zwischen der hämolytischen Fähigkeit des Serums und seiner Giftigkeit besteht eine gewisse Parallelität. Es gibt aber auch Fälle, wo die Giftigkeit sehr ausgeprägt und das hämolytische Vermögen nur schwach ist. Jedenfalls scheint die Giftigkeit nur in Gegenwart von geeignetem

Komplement in Erscheinung zu treten. Das Komplement der giftempfindlichen Tierart ist meistens nicht geeignet um den giftigen Wirkstoff des Serums zu ergänzen. Deshalb findet sich in der Literatur am häufigsten die Angabe, dass nur frisches Serum, das also noch das eigene Komplement in aktivem Zustand enthält, giftig ist. Übereinstimmend wird angegeben, dass Lagerung oder serologische Inaktivierung (Erhitzung auf 56° 30 Minuten lang) die Giftigkeit aufheben. Wählt man ein geeignetes Komplement, so kann die Giftigkeit wiederhergestellt werden. Der giftige Wirkstoff selbst verhält sich offenbar wie ein Antikörper. Er besitzt Eiweisscharakter, wird bei 2stündiger Erhitzung auf 56° oder bei kürzerer Erwärmung auf höhere Temperaturen irreversibel inaktiviert. Er kann durch Blutkörperchen oder andere Zellarten empfänglicher Tiere adsorbiert werden. Es handelt sich demnach wahrscheinlich um Antikörper, die in bestimmten Serumarten vorhanden sind und sich gegen Antigene, die in den Zellen bestimmter anderer Tierspecies enthalten sind, richten. Beim Kontakt dieser zellständigen Antigene mit dem antikörperhaltigen Serum erfahren die Zellen, falls geeignetes Komplement vorhanden ist, eine Reizung, deren Effekt sich in den oben genannten Erscheinungen manifestiert. Demnach ist die primäre Serumgiftigkeit ein Spezialfall der »umgekehrten Anaphylaxie«, sie ist also in ihrem Mechanismus der Reaktion empfindlicher Organismen auf Forssman-Antiserum gleichzusetzen.

Wir haben die allgemeine Wirkung einer grösseren Anzahl verschiedener artfremder Sera auf Meerschweinchen untersucht. Bei Inhalation von z. B. Kaninchen-, Rinder-, Schweine-, Ziegen- und Aalserum entstehen Asthmaanfälle. Die schwersten Anfälle konnten wir mit Ziegen- (H. Zinsser) und mit Aalserum (A. Mosso) auslösen. Dabei fiel es uns auf, dass das Aussehen der Lunge der Meerschweinchen, die im Asthmaanfall verendet waren, je nachdem ein völlig anderes war, ob der Anfall durch Ziegen- oder Aalserum ausgelöst wurde. Die Lunge der durch Ziegenserumeinatmung getöteten Tiere war gross und gebläht, blutarm, weiss, ihre Schnittfläche trocken. Die Lunge der Tiere, die im Aalserumshock verendet waren, war hingegen von normaler Grösse, aber blauschwarz und von ausgedehnten Blutungen vollkommen durchsetzt. Abb. 5 veranschaulicht diese Befunde. Auf dieser Abbildung ist rechts die Lunge eines 250 g schweren Meerschweinchens zu



Abb. 5. Lunge eines im Aalserum- bzw. Ziegenserumshock verendeten Meerschweinchens.

sehen, das nach 10minütiger Einatmung von frischem Ziegen- serum im Asthmaanfall verendete; links sieht man die Lunge eines gleichgrossen Meerschweinchens, das nach 5minütiger Einatmung von Aalserum im Asthmaanfall einging. Der Unterschied ist sehr markant und deutet darauf hin, dass die klinischen Erscheinungen des Asthmaanfalles, die unabhängig davon ob Ziegen- bzw. Aal- serum zur Einatmung gelangte, gleichartig sind, bei den Ziegen- serumtieren durch Bronchialkrampf und bei den Aalserumtieren durch Gefässveränderungen bedingt werden. Die histologische Untersuchung hat diese Annahme bestätigt und ausserdem noch einige Unterschiede von Bedeutung aufgezeigt.

Bei Tieren, die frisches Ziegenserum einatmen, kommt es bereits nach einer Minute zu Veränderungen, nämlich zu einem Zu- strom von Eosinophilzellen in die Lunge. Besonders die peri- bronchialen Gefässe weisen zahlreiche Eosinophilzellen auf. Bald beginnen diese Zellen auch in die Bronchiallichtung einzuwandern. Blutungen sieht man nirgends. Bei Fortsetzung der Einatmung bis zum Tode ändert sich das Bild nur insoferne, dass die Alveolen ausgedehnter Lungenbezirke hochgradig erweitert erscheinen und die Alveolarsepten mancherorts durch die hochgradige Ausdeh- nung zerrissen sind. Überall sieht man perivascular zahlreiche ausgewanderte Eosinophilzellen. In den Lumina der Bronchien liegen verfilzte Schleimfäden und zahlreiche Eosinophilzellen. Die Bronchialschleimhaut ist sehr stark gefältelt. Versucht man

Lipijodol durch die Trachea einzugiessen, so gelingt dies wegen des bestehenden Bronchialkrampfes und des Verschlusses der Bronchien durch Schleimpfröpfe nur sehr unvollständig. Es entsteht das Füllungsbild, das wir als charakteristisch für den bronchospastischen Asthmaanfall beschrieben haben und das auch bei dem allergischen Asthmaanfall zu finden ist.

Bei Tieren, die Aalserum eingeatmet haben, entstehen ebenfalls sehr rasch Veränderungen. Die Blutgefässe sind stärkstens erweitert und strotzend mit Blut gefüllt. Bereits nach einer Minute findet man überall in der Lunge perivaskuläre Blutungen, manche Gefässe sind von einem breiten Blutsaum umgeben. Nirgends sieht man Eosinophilzellen in vermehrter Anzahl. Auch die peribronchialen Gefässe enthalten keine übernormale Anzahl von Eosinophilzellen, sondern sie sind auch nur prall mit Blut gefüllt. In den Bronchiallichtungen findet man blutigen Schaum. Ein Bronchialkrampf ist nicht vorhanden. Die Lipijodolfüllung ergibt ein normales Füllungsbild.

Die geschilderten Veränderungen können als beweisend dafür betrachtet werden, dass Ziegenserum bronchospastische und Aalserum vasculäre Asthmaanfälle auslöst. Bemerkenswert ist, dass bei den mit Ziegenserum behandelten Tieren eine starke Gewebs-eosinophilie vorhanden ist, während die mit Aalserum behandelten Tiere keine Eosinophilie aufweisen. Dieser Befund liess sich auch bei intravenös mit Ziegen- bzw. Aalserum behandelten Tieren bestätigen.

Wir haben dann versucht zu ermitteln, ob der isolierte Uterus unvorbehandelter Meerschweinchen auf Ziegen- bzw. Aalserum mit Kontraktion reagiert. Die Versuche wurden mit der Schultz-Dale'schen Versuchsanordnung in der Modifikation von E. Bárány ausgeführt. Hierbei ergab sich, dass frisches Ziegenserum oft imstande ist eine einzige Uteruskontraktion auszulösen. Die Fähigkeit des Ziegenserums Uteruskontraktionen auszulösen scheint stark zu wechseln. Von 17 untersuchten Uteruspaaren reagierten 11 auf Zusatz von 0.1—0.5 cm³ Ziegenserum zu 100 cm³ Badeflüssigkeit (Tyrodelösung) mit einer sofortigen, gleichzeitigen, maximalen, tonischen Kontraktion. Die 11 positiv reagierenden Uteruspaare wurden mit 3 verschiedenen Serumproben geprüft. Die 6 negativ reagierenden Uteruspaare wurden mit 2 weiteren Serumproben, die ebenfalls frisch und im Versuch am ganzen Tier re-

aktiv waren, geprüft. Wie erwähnt gelingt es nur *eine* Kontraktion auszulösen. Wechselt man die Badeflüssigkeit, so sind erneute Zusätze desselben oder eines anderen uteruswirksamen Ziegen-serums ohne Effekt. Auf andere Reize reagieren solche Uteri normal (z. B. auf Histaminzusatz). Dieses Verhalten entspricht dem durch Zusatz des spezifischen Allergens »desensibilisierter« Uteri allergischer Meerschweinchen. Aber auch primär uterusaktive Stoffe zeigen manchmal ein solches Verhalten. R. Doerr führt z. B. an, dass das Gift der australischen Schlange *Notechis scutatus* sich derart verhält. Der von uns erhobene Befund steht offenbar zu Beobachtungen von J. D. Aronson im Gegensatz, der kurz anführt, dass Ziegenserum im Schultz-Dale-Versuch unwirksam sei. Bereits R. Doerr hat darauf hingewiesen (1929, S. 880), dass diese Behauptung von J. D. Aronson »unwahrscheinlich und durch Wiedergabe von Versuchen nicht belegt« sei. Die von uns beobachtete Unregelmässigkeit der Uterusaktivität des an und für sich »primärtoxischen« Ziegenserums erklärt den Unterschied zwischen den Befunden von J. D. Aronson und den unsrigen hinlänglich. Wir werden weiter unten zeigen, dass unser Befund auch durch Adsorptionsversuche bestätigt werden konnte.

Aalserum ist, so weit von uns geprüft werden konnte, auch in vollkommen frischem Zustand unwirksam im Uterusversuch. Leider standen uns nur zwei hochwirksame Serumproben zur Verfügung. Allerdings steht dieser Befund mit dem oben geschilderten Verlauf der Inhalations- und Injektionsversuche mit Aalserum gut im Einklang.

Unsere im Schultz-Dale-Versuch am isolierten Uterus erhobenen Befunde konnten wir auch an isolierten Bronchialringen von Meerschweinchen bestätigen. Diese wurden nach der Methode von T. Sollmann und A. J. Gilbert präpariert. Die Präparation geschieht bekanntlich derart, dass die Lunge durch die Trachea mit 10 %-Gelatine-Tyrodellösung gefüllt, herausgenommen und 1 Stunde im Eisschrank gehalten wird. Dann werden mit Hilfe eines Rasiermessers dünne Schnitte hergestellt und diese auf Korkringe, die am Boden von Petrischalen befestigt sind, aufgespannt. Die Petrischalen werden dann mit sauerstoffgesättigter, 37° warmer Tyrodellösung gefüllt. In der warmen Lösung löst sich die Gelatine und die Bronchiallichtungen können im Mikroskop direkt beobachtet werden (Vergrößerung 30—100fach). Die Petrischalen

werden auf dem Objektisch mit einem doppelwandigen Metallring umgeben, in welchem 45° warmes Wasser zirkuliert. Derart gelingt es die Temperatur der Tyrodelösung während des Versuches auf 37° zu halten. Die Bewegungen der Bronchialmuskulatur können derart direkt beobachtet werden. Bei Zusatz von 0.25 cm³ Ziegenserum tritt eine sofortige, maximale Kontraktion ein. Aalserum ist in derselben Versuchsanordnung unwirksam. Tauscht man die Tyrodelösung gegen frische Lösung aus, nachdem eine Kontraktion durch Ziegenserum ausgelöst wurde, so kann man zeigen, dass ein erneuter Ziegenserumzusatz keine Kontraktion auszulösen vermag, während andere Reize, wie z. B. Histamin, eine solche unmittelbar hervorrufen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass diese Versuche aufgezeigt haben, dass frisches Ziegenserum und frisches Aalserum Wirkstoffe enthalten, die auf Meerschweinchen primär toxisch wirken. Bei Einatmung kommt es zu Asthmaanfällen, die bei Anwendung von Ziegenserum bronchospastisch und bei Anwendung von Aalserum vasculär bedingt sind. Bei Anwendung von Ziegenserum kommt es zu einer ausgeprägten Gewebseosinophilie in der Lunge, während eine solche bei den Versuchstieren, die der Einwirkung von Aalserum ausgesetzt wurden, nicht zustandekommt. Worauf dieser markante Unterschied zurückzuführen ist, kann gegenwärtig nicht entschieden werden. Wie eingangs erwähnt, muss ja vorausgesetzt werden, dass es sich in beiden Fällen um die Reaktion zellständiger Antigene mit den im Serum vorhandenen Antikörpern handelt. Die Lokalisation der Antigene ist verschieden.

Der ausgeprägte Effekt des Ziegenserums auf die glatte Muskulatur und des Aalserums auf die Gefässwände liess es als aussichtsvoll erscheinen pharmakologische Versuche vorzunehmen. Es sei noch einmal darauf hingewiesen, dass bei dem allergischen Asthmaanfall, wie er bei allergischen Versuchstieren durch die Einatmung des homologen Allergens in feinversprayerter Form ausgelöst werden kann, die beiden Komponenten, Bronchialkrampf und Gefässveränderungen, zusammen vorkommen und die pharmakologische Beeinflussung solcher Anfälle lässt es oft nur schwer entscheiden, ob die evt. beobachtete Wirkung auf einem spasmolytischen Effekt oder auf einer Beeinflussung von Gefässtonus und -permeabilität beruht.

IV.

Bei der Therapie des menschlichen Asthmaanfalles bedient man sich hauptsächlich spasmolytischer Mittel, wie Adrenalin, Atropinpräparate und Calciumsalze. Letztere haben auch eine starke Gefäßwirkung, während Adrenalin und Atropin bei Fällen, bei denen die vasculäre Komponente vorwiegt oder sogar allein vorhanden ist (J. Harkavy) keine günstige Wirkung auszuüben vermögen und Adrenalin den Zustand sogar verschlechtern kann (R. R. Hyde; P. Kallós und L. Kallós-Deffner 1942).

Durch G. Herrmann und M. B. Aynesworth (1937) wurde in die Asthmatherapie ein neues Mittel, das Aminophyllin (Theophyllindiaethylamin) eingeführt. 1941 wurde von N. Emmelin, G. S. Kahlson und K. Lindström sowie von R. W. Lamson und L. C. Bacon auch das Theamin (Theophyllinmonoäthylamin) zur Behandlung des Asthmas empfohlen. Die klinischen Mitteilungen, besonders die von R. W. Lamson und L. C. Bacon, liessen erhoffen, dass die neuen Mittel auch adrenalinrefraktäre Fälle beeinflussen können. Die experimentellen Arbeiten von N. Emmelin, G. S. Kahlson und K. Lindström haben allerdings aufgezeigt, dass das Theamin einen atropinähnlichen spasmolytischen Effekt hat und eine sehr starke prophylaktische und therapeutische Wirkung bei Histaminvergiftung auszuüben vermag. Dementsprechend konnten wir zeigen, dass Aminophyllin bei den durch Forssman-Antiserum bei Meerschweinchen ausgelösten rein vasculären Asthmaanfällen unwirksam ist. Im Hinblick auf die günstigen klinischen Ergebnisse und auch wegen der bekannten myokardstimulierenden und koronardilatatorischen Wirkung des Aminophyllins und Theamins (R. W. Lamson und L. C. Bacon) erschien es uns notwendig diese Frage erneut zu prüfen. Die Wirkung auf Myokard und Koronargefäße schienen uns im Hinblick auf die einleitend erwähnten Untersuchungen von B. Ewert und P. Kallós, F. Mainzer und M. Krause, J. Harkavy und A. Romanoff, E. Urbach, A. Loew und Ph. M. Gottlieb sowie H. Colldahl, sehr wesentlich zu sein.

Wir können nicht umhin hier in möglichster Kürze die Literaturangaben, welche uns für die Beurteilung der Aussichten der Aminophyllintherapie des Asthmas besonders wichtig erscheinen, zu besprechen.

darstellt, dass die broncholytische Wirkung nur eine Komponente der Gesamtwirkung des Mittels darstellt. Das Asthmamaterial der Verff. umfasst 153 Fälle von schwerem Bronchialasthma, die sämtlich gegen die übliche Therapie mit Adrenalin, Ephedrin und dergl. refraktär waren. 90 % der Fälle wurden wenigstens stark verbessert. Nur bei 15 % der behandelten Fälle traten Magenbeschwerden, Nervosität, Schlaflosigkeit oder dergl. als unerwünschte Komplikation der Behandlung auf. Die Fälle wurden im Durchschnitt 2 Jahre lang beobachtet, so dass die Resultate als Dauerresultate betrachtet werden können.

Nach F. M. Rackemann ist Aminophyllin intravenös gegeben besonders bei adrenalinrefraktären Asthmafällen von guter Wirkung. Nach H. Bernhardt (1942) stellt eine intravenöse Aminophyllininjektion bei adrenalinrefraktären Asthmafällen oft sogar die normale Empfindlichkeit für Adrenalin wieder her, so dass erneut auftretende Anfälle wieder mit Adrenalinpräparaten koupert werden können.

Als Nachteile der Aminophyllintherapie können hervorgehoben werden: Die Notwendigkeit das Mittel intravenös zu injizieren, was eine Applikation durch den Patienten selber ausschliesst und im Asthmaanfall manchmal überhaupt schwierig ist; die Nebenerscheinungen, welche oben erwähnt worden sind und zu welchen noch Schwindel und Nausea bei zu rascher intravenöser Injektion zu zählen sind. Bei paravenöser Injektion entsteht eine schwere Gewebsschädigung, da die Lösungen stark alkalisch sind. Die Dosierung beträgt meistens 24 mg Aminophyllin oder Theamin in 10 cm³ Lösung.

Die Erfolge der Aminophyllintherapie werfen auch auf die Asthmapathologie ein neues Licht und erlauben eine Erweiterung ihrer Grundlagen. J. A. E. Eyster hat in eingehenden Untersuchungen festgestellt, dass der venöse Druck bei Herzinsuffizienz erhöht ist. Nach A. C. Ernest und H. L. Blumgart ist auch der Zisternendruck erhöht, was Eyster zu der Annahme veranlasst, dass gerade der erhöhte intrakranielle Druck die Ursache der Dyspnoe bei Herzinsuffizienz sein dürfte, da infolge dieser Druckerhöhung das Atemzentrum schlechter durchblutet wird. Der Cheyne-Stokes'sche Atemtypus soll sich einstellen, falls bei Erhöhung des intrakraniellen Druckes auch der Blutdruck anfängt zu steigen und sich allmählich auf das Niveau des intrakraniellen Druckes einstellt. Bei Patienten mit Stauung und Herzinsuffizienz tritt deshalb nicht selten eine Hypertension auf, ebenso auch bei Patienten mit Asthma bronchiale (M. Hochrein und G. T. Dinischiotu). Auch A. MacMahon und R. A. Nussbaum schliessen sich der Ansicht an, dass der erhöhte intrakranielle Druck bei Herzinsuffizienz die intrakranielle Durchblutung vermindert, wodurch eine Anoxie des Atemzentrums resultiert und eine Dyspnoe auftritt. In einer interessanten klinisch-experimentellen Arbeit hat sich W. G. Harrison jr. (1934) mit diesen Verhältnissen beschäftigt. Er stellte fest, dass das Verhältnis Lumbaldruck: venöser Druck = 1.6 und ziemlich konstant ist, und zwar sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Stauung. Da der venöse Druck bei letzteren stark erhöht ist folgt hieraus, dass auch der Lumbaldruck stark erhöht sein muss, was durch

Messungen bestätigt werden konnte. Bei Kompensation der Insuffizienz fallen beide Druckwerte. Lumbalpunktion bringt bei solchen Patienten immer eine Erleichterung, vor allem wird die Dyspnoe sofort beseitigt. In aufrechter Stellung oder im Sitzen pflegen solche Patienten leichter zu atmen als im Liegen. Dementsprechend konnte Harrison jr. feststellen, dass der Zisternendruck im Sitzen oder Stehen vermindert ist, das Atemzentrum wird also in diesen Körperstellungen besser durchblutet als im Liegen.

Nach J. A. Greene, W. D. Paul und A. E. Feller (1937) sind bei Asthma bronchiale Lumbaldruck und venöser Druck stark erhöht. Aminophyllin (24 mg intravenös) bewirkt eine sofortige Herabsetzung des Lumbaldruckes. Dadurch wird die Dyspnoe behoben oder erleichtert. Adrenalin hat diesen Effekt nicht. Bei Asthmapatienten mit Hypertension wirken die üblichen relativ grossen Adrenalin Dosen vielleicht sogar nachteilig.

M. Hochrein und L. Schleicher sowie M. Hochrein und G. T. Dinischiotu haben 1939, einige Jahre nach den oben zitierten amerikanischen Veröffentlichungen, über therapeutische Erfolge berichtet, die sie durch Behandlung von Asthmafällen mit wiederholten Lumbalpunktionen erzielt haben. Sie zitieren die oben angeführte Literatur überhaupt nicht und begründen ihr therapeutisches Vorgehen in anderer Weise. Sie nehmen an, dass der Asthmaanfall »eine Zirkulationsstörung des Lungenkreislaufes darstellt«, im Anfall »spielen sich an der Lunge zwei Vorgänge ab: eine vermehrte Blutfüllung und eine verminderte Mittelstellung der Lunge«. Im Lungenkreislauf liegt nach Hochrein und Mitarb. beim Asthma ein Strömungshindernis vor. Die erhöhte Blutfüllung der Lunge verlangt eine stärkere Inanspruchnahme des rechten Herzens und der Atmungsmuskulatur. In diesem Stadium finden Verff. im Elektrokardiogramm Zeichen eines Rechtsüberwiegens, ja sogar Zeichen, die auf eine rechtsseitige Koronarinsuffizienz deuten. Später tritt eine arterielle Hypertension auf und im Elektrokardiogramm tritt ein Linksüberwiegen an Stelle des Rechtsüberwiegens. Das Pneumotachogramm zeigt, dass im Asthmaanfall keine Stenoseatmung vorliegt, sondern die »typische Kurve der Atemform bei Stauungslungen«. Bei den Fällen, bei denen vielleicht doch ein Bronchospasmus vorliegt, kommt es nach der Annahme der Verff. zu einem Druckabfall im Alveolargebiet und damit zu einer Herabsetzung des intrapulmonalen Druckes, so dass der Sauerstoffpartialdruck in den Alveolen sinkt und eine Lungenstauung bei gleichzeitiger Entleerung des Blutdepots der Milz zustandekommt. Alle diese Faktoren sollen einer reflektorischen, vegetativen und hormonalen Steuerung unterliegen. Die Lumbalpunktion soll die gestörte Reflexlage wiederherstellen. Nach Hochrein und Mitarbeitern besteht auch bei chronischem Asthma kein anatomisches Emphysem, sondern nur eine Verschiebung der Mittellage der Lunge mit Herabsetzung der Vitalkapazität. Letztere steigt nach Lumbalpunktion unmittelbar um 200—300 % an.

Die Beweisführung von M. Hochrein und Mitarb. ist oft unklar und nicht genügend durch Tatsachen unterstützt, in manchen Punkten (Ablehnung der Bedeutung des Bronchialkrampfes, elektrokardiographische Befunde bei Asthmapatienten, Ablehnung des Vorhandenseins eines

Emphysems bei chronischem Asthma u. a.) steht sie sogar zu sicheren Feststellungen in Widerspruch. So viel ist aber sicher beachtenswert, nämlich dass Verff. bei schweren Asthmafällen durch Lumbalpunktionen günstige therapeutische Resultate erzielt haben. Da man den Lumbaldruck auch durch Aminophyllin bzw. Theamin herabsetzen kann, erübrigt sich vielleicht die Lumbalpunktion und der günstige Effekt kann durch einen wesentlich einfacheren Eingriff erreicht werden. Vielleicht spielen die Kreislaufveränderungen, auf die M. Hochrein und seine Mitarbeiter hingewiesen haben, in besonderen Fällen in der Tat eine entscheidende Rolle. Besonders die sog. adrenalinrefraktären Fälle sollten daraufhin untersucht werden.

Sehr wertvolle Aufschlüsse liefern auch die Arbeiten, welche sich mit der Einwirkung von Aminophyllin bzw. Adrenalin auf das Herz, und zwar vor allem auf die Koronardurchblutung, beschäftigen.

Im Tierversuch führen wiederholte Adrenalininjektionen, besonders relativ grosse Dosen intravenös verabreicht, zu Myokarditis. (R. M. Pearce, Ch. M. Gruber, J. J. Olch und B. Blades). Bei funktionell geschädigtem Herzen kann nach Ch. M. Gruber und Mitarb. bereits eine einzige intravenöse Adrenalin oder Ephedrininjektion Myokarditis hervorrufen. Einmalige sehr grosse Adrenalin Dosen führen oft zum Tod der Versuchstiere, wobei ein hämorrhagisches Oedem der Herzmuskulatur (R. M. Pearce) und Lungenoedem (A. Luisada) beobachtet wurden.

Die Wirkung des Adrenalins auf die Koronargefässe normaler Versuchstiere bzw. Versuchspersonen ist noch nicht ganz eindeutig geklärt. G. Milles und P. W. Smith haben über diese Frage eine kritische Übersicht veröffentlicht. Sie haben auch umfangreiche Untersuchungen zur Klärung der einschlägigen Probleme durchgeführt. Sie kommen zu der Schlussfolgerung, dass Adrenalin in therapeutischen Dosen die Koronardurchblutung an und für sich erhöht. Gleichzeitig kommt es aber zu einer Vermehrung der Herzarbeit und damit zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf, was zu einem Sauerstoffdefizit des Myokards führen kann. Deswegen können dann elektrokardiographische Veränderungen beobachtet werden, die an Angina pectoris erinnern. Ähnliche elektrokardiographische Veränderungen nach Verabreichung von grossen Adrenalin Dosen haben auch Kahn, sowie Rosenblum, Hahn und Levine, ferner A. H. Douglas, B. Gelfand und Ch. Shookhoff beschrieben. Die letztgenannten Autoren haben z. B. durch intramuskuläre Injektion von 1—2 mg Adrenalin bei Katzen elektrokardiographische Veränderungen erzielt, die sie »similar to that seen in the most extreme changes of coronary occlusion« bezeichnen. L. N. Katz konnte bei 2 von 6 gesunden Individuen durch Adrenalininjektion typische »anginöse« Schmerzen auslösen. C. J. Wiggers nimmt sogar auf Grund der elektrokardiographischen Befunde an, dass Adrenalin die Koronargefässe verengt; zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Klisiecki und Flek bei Messungen mit dem Phototachometer. Interessant ist der Nachweis, den Anrep, Barsoum und Talaat erbracht haben, nach welchen die Herzmuskulatur unter Adrenalineinwirkung Histamin abgibt. Frischi wies nach, dass Adrenalin eine Erhöhung des Wassergehaltes der Herzmuskulatur (Oedem) herbeiführt (zit. nach Milles und Smith).

Noch deutlicher tritt die ungünstige Beeinflussung des Koronarkreislaufes bei Patienten mit Angina pectoris zutage. Bei solchen Patienten kann mit kleinen Adrenalinosen sofort ein typischer Anfall von Koronarinsuffizienz ausgelöst werden, was diagnostisch von Wichtigkeit ist (S. A. Levine, A. C. Ernstene und B. M. Jacobson; L. N. Katz, W. W. Hamburger und M. Levy ferner G. Milles und P. W. Smith sowie F. M. Smith und W. D. Paul). Es ist von Bedeutung zu erwähnen, dass derselbe Effekt auch durch die Herbeiführung einer Anoxaemie erzielt werden kann, z. B. durch das Einatmenlassen eines Gasgemisches von 90 % Stickstoff und 10 % Sauerstoff (R. L. Levy und Mitarbeiter, M. A. Rotschild und M. Kissie ferner A. Leslie und Mitarbeiter).

Über die Wirkung des Aminophyllins hat F. M. Smith in dem Handbuch von R. L. Levy: »Diseases of the coronary arteries and cardiac pain« 1936 eine Übersicht veröffentlicht. Aus dieser geht hervor, dass H. Eppinger und L. Hess bereits 1909 festgestellt haben, dass isolierte Koronarstreifen in vitro eine Erschlaffung zeigen, falls Koffein auf sie einwirkt. Von den späteren experimentellen Arbeiten seien vor allem die von F. M. Smith und Mitarbeitern erwähnt. Sie stellten am isolierten Kaninchenherzen fest, dass von allen Xanthinpräparaten Theophyllin die Koronardurchblutung am stärksten erhöht, und zwar in der Konzentration von 1:25000—50000 um 20—45 %. Wird Theophyllin in Aethylendiamin gelöst, so erhält man eine Steigerung der Koronardurchblutung um 40—90 %. In der klinischen Therapie erzielten diese Verff. bei insgesamt 110 Fällen von paroxysmaler Dyspnoe (20 Fälle), Angina pectoris (25 Fälle) und Koronarokklusion (55 Fälle) äusserst günstige Resultate. Die experimentelle Begründung der Aminophyllintherapie wurde durch die Arbeit von W. M. Fowler und Mitarbeitern wesentlich gefördert. Diese Autoren haben durch Ligatur des Ramus desc. der Arteria coronaria der einen Seite und der begleitenden Vene, experimentell bei Hunden den Zustand eines Koronarverschlusses herbeigeführt. Distal von der Ligatur erscheint innerhalb von 5 Minuten ein zyanotischer Bezirk. Injiziert man in diesem Zeitpunkt 0.48 g Aminophyllin intravenös, so verschwindet die Zyanose der Herzmuskulatur unmittelbar, und zwar als Zeichen dafür, dass Anastomosen geöffnet worden sind. Injiziert man hernach Adrenalin, so kehrt die Zyanose sofort wieder, um bei erneuter Aminophyllinzufuhr wieder zu verschwinden. Eine ähnliche Ligatur wurde bei einer grösseren Anzahl von Hunden angelegt und die Hunde dann 3 Wochen lang beobachtet. Ein Teil der Hunde erhielt während dieser Zeit täglich 195 mg Aminophyllin, die übrigen erhielten keine Behandlung. Bei der letztgenannten Gruppe bestand in diesem Zeitpunkt eine komplette Koronarokklusion mit Infarkt und Myokardfibrose distal von der Ligatur. Die überwiegende Mehrzahl der mit Aminophyllin behandelten Hunde (6 von 9) wies einen erheblich günstigeren Befund auf, das infarzierte Gebiet war wesentlich kleiner und beschränkte sich auf die unmittelbare Umgebung der abgebundenen Gefässe. Insbesondere fehlte die Verdünnung der Herzwand, die bei der unbehandelten Gruppe in allen Fällen deutlich war. Fowler und Mitarbeiter haben ausserdem Messungen der Koronardurchblutung am isolierten

Kaninchenherzen vorgenommen und konnten nachweisen, dass Aminophyllin in der Konzentration von 1:25000 eine 100 % Steigerung der Durchblutung bewirkt. I. Mahaim und C. J. Rothberger konnten die Befunde von Fowler und Mitarbeitern bestätigen und durch elektrokardiographische Beobachtungen ergänzen. Nach einer Koronarligatur tritt ein typisches Infarktelektrokardiogramm auf, das nach intravenöser Aminophyllinapplikation normalisiert wird.

Besonders exakte Messungen der Koronardurchblutung mit Hilfe der Thermoströmuhr haben H. E. Essex und Mitarbeiter an Hunden vorgenommen. Dabei kamen sie zu der Feststellung, dass 120—240 mg Aminophyllin die Koronardurchblutung um 17—173 % (links) bzw. 29—161 % (rechts) zu erhöhen vermögen. Nach den experimentellen Untersuchungen von O. O. Stoland und Mitarbeitern bleibt die Erhöhung der Koronardurchblutung im Mittelwert etwa 22 Minuten lang bestehen, gleichzeitig ist auch eine allgemeine Gefässerweiterung vorhanden. Für diese letztgenannte Annahme sprechen die exakten Untersuchungen von H. J. Stewart und B. J. Nelson bei Menschen, die 0.48 g Aminophyllin intravenös erhalten hatten. Bei solchen Versuchspersonen konnte eine unmittelbare Steigerung der peripheren Durchblutung um 35—195 cm³ per qm Körperoberfläche festgestellt werden. Dabei wurde der Sauerstoffverbrauch nicht erhöht.

Aus den angeführten Literaturangaben ist es ersichtlich, dass von Aminophyllin bzw. Theamin bei Asthma günstige therapeutische Wirkungen zu erwarten sind. Nicht nur die broncholytische Wirkung und der von Emmelin, Kahlson und Lindström nachgewiesene Antihistamineffekt, sondern auch die Beeinflussung des Lumbaldruckes, des venösen Druckes, der Koronardurchblutung und damit der ganzen Kreislaufslage, deuten in diese Richtung. Alle diese Wirkungen können dazu beitragen das pathologische Geschehen im Asthmaanfall in normale Bahnen zu lenken. Aus den Literaturangaben dürfte auch hervorgehen, dass die wiederholte Applikation von relativ grossen Adrenalin-dosen oft ungeeignet sein dürfte. Das Adrenalin ist jedoch einstweilen unentbehrlich bei der Behandlung des Asthmaanfalles, da die Patienten Aminophyllin bzw. Calcium nicht selber injizieren können. Man soll danach trachten kleine Adrenalin-dosen zu verwenden, oder noch eher an Stelle der Injektion einen Adrenalin-spray verwenden. Gute Resultate können auch von Adrenalinpräparaten mit verzögerter Resorption und protrahierter Wirkung (Depotpräparate) erwartet werden (P. Kallós und L. Kallós-Deffner, im Druck). Die vorliegende klinische Literatur scheint den

Kaninchenherzen vorgenommen und konnten nachweisen, dass Aminophyllin in der Konzentration von 1:25000 eine 100 % Steigerung der Durchblutung bewirkt. I. Mahaim und C. J. Rothberger konnten die Befunde von Fowler und Mitarbeitern bestätigen und durch elektrokardiographische Beobachtungen ergänzen. Nach einer Koronarligatur tritt ein typisches Infarktelektrokardiogramm auf, das nach intravenöser Aminophyllinapplikation normalisiert wird.

Besonders exakte Messungen der Koronardurchblutung mit Hilfe der Thermoströmuhr haben H. E. Essex und Mitarbeiter an Hunden vorgenommen. Dabei kamen sie zu der Feststellung, dass 120—240 mg Aminophyllin die Koronardurchblutung um 17—173 % (links) bzw. 29—161 % (rechts) zu erhöhen vermögen. Nach den experimentellen Untersuchungen von O. O. Stoland und Mitarbeitern bleibt die Erhöhung der Koronardurchblutung im Mittelwert etwa 22 Minuten lang bestehen, gleichzeitig ist auch eine allgemeine Gefässerweiterung vorhanden. Für diese letztgenannte Annahme sprechen die exakten Untersuchungen von H. J. Stewart und B. J. Nelson bei Menschen, die 0.48 g Aminophyllin intravenös erhalten hatten. Bei solchen Versuchspersonen konnte eine unmittelbare Steigerung der peripheren Durchblutung um 35—195 cm³ per qm Körperoberfläche festgestellt werden. Dabei wurde der Sauerstoffverbrauch nicht erhöht.

Aus den angeführten Literaturangaben ist es ersichtlich, dass von Aminophyllin bzw. Theamin bei Asthma günstige therapeutische Wirkungen zu erwarten sind. Nicht nur die broncholytische Wirkung und der von Emmelin, Kahlson und Lindström nachgewiesene Antihistamineffekt, sondern auch die Beeinflussung des Lumbaldruckes, des venösen Druckes, der Koronardurchblutung und damit der ganzen Kreislauflage, deuten in diese Richtung. Alle diese Wirkungen können dazu beitragen das pathologische Geschehen im Asthmaanfall in normale Bahnen zu lenken. Aus den Literaturangaben dürfte auch hervorgehen, dass die wiederholte Applikation von relativ grossen Adrenalindosen oft ungeeignet sein dürfte. Das Adrenalin ist jedoch einstweilen unentbehrlich bei der Behandlung des Asthmaanfalles, da die Patienten Aminophyllin bzw. Calcium nicht selber injizieren können. Man soll danach trachten kleine Adrenalindosen zu verwenden, oder noch eher an Stelle der Injektion einen Adrenalin-spray verwenden. Gute Resultate können auch von Adrenalinpräparaten mit verzögerter Resorption und protrahierter Wirkung (Depotpräparate) erwartet werden (P. Kallós und L. Kallós-Deffner, im Druck). Die vorliegende klinische Literatur scheint den

grossen Wert der intravenösen Aminophyllin- bzw. Theaminapplikation im Asthmaanfall eindeutig zu beweisen.

Unser eigenes experimentelles Material umfasst einerseits gegen Eiklar allergische Meerschweinchen, welche vor der Reinjektion bzw. Inhalation des Allergens oder auf dem Höhepunkt des Shockzustandes mit Aminophyllin oder Theamin behandelt worden sind und andererseits Meerschweinchen, die Ziegen- bzw. Aalserum erhalten haben (intravenös oder auf dem Inhalationswege) und ebenfalls prophylaktisch oder therapeutisch mit Aminophyllin bzw. Theamin behandelt worden sind. Eine Anzahl von Meerschweinchen dieser Gruppen wurde mit Calcium bzw. mit Calcium und Aminophyllin (oder Theamin) in Kombination behandelt. Schliesslich wurden therapeutische Versuche auch an isolierten Bronchialringen (nach T. Sollman und A. J. Gilbert) ausgeführt.

V.

Die Ergebnisse der Versuche zur Prophylaxe bzw. Therapie des Bronchialasthmas seien hier tabellarisch angeführt.

Tabelle 1.

Prophylaktische Versuche bei mit Eiereiweiss allergisch gemachten Meerschweinchen. Intravenöse Injektion des Antigens.

Intravenös prophylaktisch verabreicht 15 Min. vor der shockauslösenden i. v. Antigeninjektion.	Anzahl der Meerschw.	Shock			
		tödlich	schwer	leicht	kein
		bei			
2 cm ³ physiol. NaCl-Lösung....	10	9	1		
10 mg Aminophyllin	10	3	3		4
20 mg Aminophyllin	10	1	1		8
1 cm ³ 20 % Calciumglukonat-Laktobionat ¹	10	6	3		1
1 cm ³ Calcium + 10 mg Aminophyllin ²	10	0	1	1	8

¹ In allen Versuchen wurde eine 20 % Calciumglukonat-Laktobionat (Sandoz)-Lösung verwendet. 1 cm³ ist eine absichtliche Unterdosierung.

² Aminophyllin: 0.024 g Theophyllinaethylendiamin (Leo), per cm³.

Tabelle 2.

Therapeutische Versuche. Intravenöse Injektion verschiedener Präparate auf dem Höhepunkt des durch i. v. Reinjektion von Eiereiweiss bei allergischen Meerschweinchen ausgelösten Shockes.

Intravenös verabreicht	Anzahl der Meerschw.	Shock	
		tödlich	Erholung
2 cm ³ physiol. NaCl-Lösung ...	10	9	1 ¹
10 mg Aminophyllin	10	6	4 ²
20 mg Aminophyllin	10	2	8 ²
1 cm ³ Calcium	10	7	3
1 cm ³ Calcium + 10 mg Amino phyllin	10	1	9

Tabelle 3.

Einatmungsversuche mit verspraytem Eiereiweiss bei allergischen Meerschweinchen.

Prophylaktische Verabreichung von Theamin².

I. v. Injektion von Theamin 15 Min. vor dem Einatmungsversuch	Anzahl der Meerschw.	Asthmaanfall			
		tödlich innerhalb von 5 Min.	schwer	leicht innerhalb von 20 Min.	kein
		bei			
2 cm ³ physiol. NaCl- Lösung	10	9	1		
10 mg Theamin	10	6	1	1	2
20 mg Theamin	10		1	1	8

Tabelle 4.

Einatmungsversuche mit verspraytem Eiereiweiss bei allergischen Meerschweinchen. Therapeutische Versuche bei Meerschweinchen nach 8 Min. Einatmung, auf dem Höhepunkt des Asthmaanfalles.

I. v. Injektion von	Anzahl der Meerschw.	Ausgang des Asthmaanfalles			
		tödlich	Erholung nach		
			10	20	30 Min.
2 cm ³ physiol. NaCl- Lösung	10	7			
10 mg Theamin	10	4	2	1	2
20 mg Theamin	10	1	7	2	2

¹ verendet nach 24 Stunden im protrahierten Shock.

² 2 Tiere verendet nach 24 Stunden im protrahierten Shock.

³ Theamin: Theophyllinmonoäthanolamin 0.025 g per cm³ (Leo).

Überblickt man die in den Tabellen 1—4 angeführten Ergebnisse, so ist ersichtlich, dass sowohl der anaphylaktische Shock, wie er bei allergischen Meerschweinchen infolge der i. v. Zuführung des homologen Allergens auftritt, als auch der experimentelle Asthmaanfall, ausgelöst bei allergischen Meerschweinchen durch Einatmung des feinversprayten Allergens durch Aminophyllin bzw. Theamin sicher verhütet bzw. therapeutisch günstig beeinflusst werden. Calcium unterstützt diese Wirkung. Bei gleichzeitiger Calcium- und Aminophyllinzufuhr kann man mit an und für sich wenig wirksamen Dosen eine volle Wirkung erzielen. Die Verabreichung von Calcium scheint auch die Todesfälle in prothrahiertem Shock zu verhüten.

Die mit Aminophyllin und Theamin im Tierversuch erzielten Ergebnisse bestätigen die weiter oben erwähnten klinischen Resultate und ebenso auch die experimentellen Befunde von N. Emmelin, G. Kahlson und K. Lindström. Die Calciumwirkung, die in den angeführten Versuchen zutage tritt, stimmt gut mit unseren früher veröffentlichten experimentellen Ergebnissen, ferner mit den Befunden von E. Rothlin und mit den klinischen Erfahrungen, die E. Undritz zusammengestellt hat, überein. Die günstige Wirkung des Calciums beruht wahrscheinlich darauf, dass das Calcium die Zelloberfläche, den Sitz der Antigen-Antikörperreaktion (R. Doerr; P. Kallós 1938) festigt. Für diese Auffassung sprechen experimentelle Ergebnisse, die z. T. bei Versuchen mit *Arbaciaeiern* und z. T. im Modellversuch erhoben worden sind. So haben M. McCutcheon und B. Lucké ferner D. R. Stewart und M. H. Jacobs festgestellt, dass die Wasserpermeabilität des *Arbaciaeies* in calciumarmem Milieu ausgesprochen erhöht ist. K. Dan hat die Beobachtung gemacht, dass *Arbaciaeier*, falls man sie im calciumfreien Milieu zentrifugiert, in beträchtlich kürzerer Zeit als normal zertrümmert werden. Sehr systematische Untersuchungen hat schliesslich H. Shapiro unternommen und gezeigt, dass Eier von *Arbacia punctulata* bei Zentrifugierung (10,000 X Schwerkraft) im calciumarmen Milieu viel schneller deformiert werden als bei Zentrifugierung im Meerwasser. Im calciumfreien Milieu ist nach Aufhören der Zentrifugierung die Wiedergewinnung der Kugelform bedeutend beschleunigt. Bei Befruchtung im calciumfreien Milieu ist das Auftreten der ersten Teilungsfurche bedeutend beschleunigt. Daraus folgert H. Shapiro, dass die Festigkeit der Zellgrenzschicht von

dem Calciumgehalt des Milieus abhängt, so dass alle Impulse, die die Zelloberfläche deformieren, im calciumarmen Milieu wirksamer sind. A. E. Alexander, T. Teorell und C. G. Åborg haben dementsprechend auch zeigen können, dass Calcium Kephalinfilme zu festigen und ihre Permeabilität zu vermindern vermag. Das Ergebnis dieser Versuche deutet darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Calcium- und Aminophyllinpräparaten im allergischen Asthmaanfall, bzw. zwecks seiner Verhütung, besonders günstige Resultate verspricht.

Die Versuche mit Ziegen- bzw. Aalserum haben folgende Resultate erbracht:

Tabelle 5.

Prophylaktische Versuche bei durch intravenöse Injektion von 0.6 cm³ aktiven Ziegenserums in Shockzustand versetzten Meerschweinchen.

Intravenös prophylaktisch verabreicht 15 Min. vor der i. v. Injektion des Ziegen- serums	Anzahl der Meerschw.	Shock				
		Sofort	protrah.	schwer	leicht	kein
		tödlich				
		bei				
2 cm ³ physiol. NaCl-Lösung	10	6	2	1	1	
10 mg Aminophyllin	10	2	1	2	1	4
20 mg Aminophyllin	10	1	1		2	6
1 cm ³ Calcium	10	4	2	1	2	1
1 cm ³ Calcium + 10 mg Aminophyllin	10	1	1	1	2	5

Tabelle 6.

Therapeutische Versuche auf dem Höhepunkt des Shockes bei durch i. v. Injektion von 0.6 cm³ aktivem Ziegenserum in Shockzustand versetzten Meerschweinchen.

Intravenös verabreicht im Shockzustand	Anzahl der Meerschw.	Shock	
		tödlich	Erholung
2 cm ³ physiol. NaCl-Lösung	10	6	4 ²
10 mg Aminophyllin	10	4	6 ¹
20 mg Aminophyllin	10	3	7 ¹
1 cm ³ Calcium	10	5	5 ¹
1 cm ³ Calcium + 10 mg Aminoph.	10	2	8 ¹

¹ 1 Tier verendet nach 24 Std. im protrahierten Shock.

² 2 Tiere verendet nach 24 Std. im protrahierten Shock.

Tabelle 7.

Prophylaktische Versuche bei durch i. v. Injektion von 0.05 cm³ aktiven Aalserums in Shockzustand versetzten Meerschweinchen.

Intravenös prophylaktisch verabreicht 15 Min. vor der i. v. Injektion des Aalserums	Anzahl der Meerschw.	Shock				
		sofort	protrah.	schwer	leicht	kein
		tödlich				
		bei				
2 cm³ physiol. NaCl-Lösung	10	9	1			
10 mg Aminophyllin	10	6	2		2	
20 mg Aminophyllin	10	5	1		2	2
1 cm³ Calcium	10	7	2	1		
1 cm³ Calcium + 10 mg Aminophyllin	10	4	1		1	4

Tabelle 8.

Therapeutische Versuche auf dem Höhepunkt des Shockes bei durch i. v. Injektion von 0.05 cm³ Aalserum i Shockzustand versetzten Meerschweinchen.

Intravenös verabreicht im Shockzustand	Anzahl der Meerschw.	Shock	
		tödlich	Erholung
2 cm ³ physiol. NaCl-Lösung	10	10	
10 mg Aminophyllin	10	10	
20 mg Aminophyllin	10	7	3 ¹
1 cm ³ Calcium	10	9	1
1 cm ³ Calcium + 10 mg Aminophyllin	10	6	4

Tabelle 9.

Einatmungsversuche mit verspraytem aktivem Ziegenserum bei unvorbehandelten Meerschweinchen. Prophylaktische Verabreichung von Theamin bzw. Calciumglukonat-Laktobionat und Theamin.

Intravenöse Injektion 15 Min. vor dem Einatmungsvers.	Anzahl der Meerschw.	Bronchospastischer Anfall			
		tödlich innerhalb von 10 Min.	schwer	leicht innerhalb von 20 Min.	kein
		bei			
2 cm ³ physiol. NaCl-Lösung	10	6	3	1	
10 mg Theamin	10	4	3	2	1
20 mg Theamin	10		1	1	8
1 cm ³ Calcium	10	5	5		
1 cm ³ Calcium + 10 mg Theamin	10		2	1	7

¹ Tier verendet 24 Std. später im protrahierten Shock.

Tabelle 10.

Einatmungsversuche mit Ziegenserum bei unvorbehandelten Meerschweinchen. Therapeutische Versuche nach 8 Min. Einatmung auf dem Höhepunkt des bronchospastischen Anfalles.

Intravenöse Injektion von	Anzahl der Meerschw.	Ausgang des Anfalles			
		tödlich	Erholung nach		
			10	20	30 Min.
2 cm ³ physiol. NaCl-Lösung	10	7		3	
10 mg Theamin	10	5	1	2	2
20 mg Theamin	10	2	6	2	
1 cm ³ Calcium	10	6	1	1	1
1 cm ³ Calcium + 10 mg Theamin	10	1	6	1	2

Überblickt man die Resultate der angeführten Versuche, so ergibt sich, dass die Shockzustände, die durch Ziegen- bzw. Aalseruminjektion bei unvorbehandelten Meerschweinchen ausgelöst werden können, sich in prophylaktischer und therapeutischer Hinsicht unterschiedlich verhalten. Der Shockzustand, der durch die intravenöse Zuführung von aktivem Ziegenserum ausgelöst werden kann, wird durch eine prophylaktische Aminophyllinjektion sicher verhütet. Calcium und Aminophyllin wirken auch hierbei synergistisch. Injiziert man Aminophyllin in ausreichender Menge auf dem Höhepunkt des Shockzustandes, so kommt es in der Mehrzahl der Fälle zur Erholung. An und für sich therapeutisch nur schwach wirksame Aminophyllindosen können durch die gleichzeitige Verabreichung von Calcium zu einer vollen therapeutischen Wirkung gebracht werden. Was den Aalserumshock betrifft, so wirkt Aminophyllin sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch nur unsicher. Am besten scheint hierbei die Kombination von Calcium und Aminophyllin zu wirken. Dass grosse Calciumdosen die lokale Wirkung des Aalserums auf die Conjunctiva bei Einträufelung in das Auge verhüten können, hat bereits K. Steindorff (1914) festgestellt. Die bronchospastischen Anfälle welche bei Meerschweinchen infolge Einatmung von aktivem Ziegenserum auftreten, verhielten sich in prophylaktischer und therapeutischer Hinsicht ebenso wie der durch i. v. Injektion hervorgerufene Shock. Diese Anfälle konnten nämlich durch relativ

grosse Theamindosen oder durch die gleichzeitige Verabreichung von kleinen Calcium- und Theamindosen sicher verhütet bzw. therapeutisch günstig beeinflusst werden. Mit Aalserum konnten nur wenige Inhalationsversuche vorgenommen werden, da das Serum schwer zu beschaffen war.

Die Versuchsergebnisse sprechen dafür, dass die Theophyllinpräparate hauptsächlich broncholytisch wirken, während das Calcium neben der broncholytischen Wirkung auch eine Wirkung auf die Gefässpermeabilität ausübt. Kombiniert man Calcium und Theophyllinderivate, so scheint eine optimale Wirkung erzielt werden zu können. Dabei sind, wie erwähnt, von beiden Präparaten nur mässige Dosen notwendig. Will man mit Calcium allein eine ähnliche Wirkung erzielen, so sind, wie aus unseren früheren Arbeiten hervorgeht, viel höhere Dosen erforderlich.

Die vasculären asthmatischen Zustände, die das Aalserum auslöst, können somit durch die hier angewandten Präparate nicht so vollständig zufriedenstellend beeinflusst werden, wie die durch das Ziegen Serum ausgelösten bronchospastischen Anfälle. Da, wie einleitend angeführt, die menschlichen Asthmaanfälle z. T. vasculär bedingt sind und wenigstens eine vasculäre Komponente aufweisen, ist es verständlich, dass die alleinige Anwendung von Aminophyllin oder Theamin nicht immer den erwünschten Effekt herbeiführen kann. Ausserdem müssen diese Präparate intravenös verabreicht werden. Es besteht also immer noch die Aufgabe ein Mittel zu finden, das auch die vasculäre Komponente des Asthmaanfalles sicher und in mässigen Dosen beeinflusst und bei peroraler oder subkutaner Verabreichung eine genügend schnelle Wirkung entfaltet. Vielleicht werden Modellversuche der hier beschriebenen Art, mit Ziegen- bzw. Aalserum, die Prüfung solcher Mittel erleichtern und klar aufzeigen können, welche Komponente des Asthmaanfalles durch bestimmte Präparate beeinflusst werden kann.

Was speziell das Herz betrifft, so sprechen Versuche, die wir mit intravenöser Histaminzuführung bei Kaninchen vorgenommen haben und die noch nicht abgeschlossen sind, dafür, dass die Koronarinsuffizienz, welche durch das Histamin hervorgerufen wird, durch intravenöse Aminophyllinzuführung sofort aufgehoben werden kann. Wie B. Ewert und P. Kallós gezeigt haben, bestehen im Histaminshock und im Asthmaanfall identische Herz-

Tabelle 11.
Versuche an isolierten Bronchialringen.

Versuchstier	Anzahl untersuchter Bronchialpräparate	Zusatz zu der Badeflüssigkeit (50 cm ³ Tyrodelösung).		Effekt
		I. Zusatz	II. Zusatz (5 min. nach I.)	
Unvorbeh. Meerschw.	16	1 mg Histamin	—	Maximale Kontraktion.
» »	14	50 mg Theamin	1 mg Histamin	Keine Kontr. in 10, schwache Kontr. in 4 Fällen.
» »	16	1 mg Histamin	50 mg Theamin	Sofortige Erschlaffung
» »	11	0.25 cm ³ Zic-genserum	—	Maximale Kontraktion.
» »	12	50 mg Theamin	0.25 cm ³ Zic-genserum	Keine Kontr.
» »	11	0.25 cm ³ Zic-genserum	50 mg Theamin	Sofortige Erschlaffung.
Gegen Eiklar allergische Meerschw.	13	1 mg Eiklar	—	Maximale Kontr.
» »	10	50 mg Theamin	1 mg Eiklar	Keine Kontr. in 7, schwache Kontr. in 3 Fällen.
» »	13	1 mg Eiklar	50 mg Theamin	Sofortige Erschlaffung.

störungen. Wir glauben auf Grund dessen annehmen zu dürfen, dass diese Versuche dafür sprechen, dass das Aminophyllin auf den Zustand des Herzens im Asthmaanfall günstig einwirkt, was ja auch im Hinblick auf die eingangs erwähnten Literaturangaben zu erwarten ist. Es sei daran erinnert, dass E. Urbach und Mitarbeiter diese günstige Herzwirkung des Aminophyllins im Asthmaanfall beim Menschen elektrokardiographisch verfolgen konnten.

Der eigentliche Asthmaanfall, wie er z. B. bei allergischen Meerschweinchen durch die Einatmung des homologen Allergens in feinversprayer Form ausgelöst wird, konnte durch dieselbe Medikation sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch sicher

beeinflusst werden. Dies beruht darauf, dass die vasculäre Komponente bei diesen allergischen Asthmaanfällen des Meerschweinchens eine relativ untergeordnete Rolle spielt. Auch aus diesem Grunde sind die hier beschriebenen Modellversuche von Wichtigkeit.

Die broncholytische Wirkung des Theamins konnten wir auch mit der eingangs erwähnten Methode von T. Sollmann und A. J. Gilbert durch Versuche an isolierten Bronchialringen von Meerschweinchen bestätigen. Die Resultate dieser Versuche gehen aus Tabelle 11 hervor.

Wie aus der Tabelle 11 hervorgeht hat Theamin in der Konzentration von 1: 1000 eine ausgeprägte prophylaktische und therapeutische Wirkung, indem es die Histamin-, allergische bzw. durch Ziegenserum induzierte Kontraktion der Bronchialmuskulatur zu verhindern bzw. sofort aufzuheben vermag.

VI.

Die Natur des Ziegen- bzw. Aalserumtoxins wurde in der älteren Literatur mehrfach behandelt (R. Doerr und H. Raubitschek, R. Doerr und J. Moldovan, H. Zinsser, J. D. Aronson u. a.). Wir glauben annehmen zu dürfen, dass es sich um Antikörper handelt, die gegen bestimmte, in den Zellen der empfindlichen Tierarten enthaltene Antigene gerichtet sind. Für diese Auffassung sprechen die Befunde, welche in den zitierten Arbeiten niedergelegt sind, ferner unsere Beobachtungen, die hier in aller Kürze angeführt werden sollen.

Beide Serumarten agglutinieren die roten Blutkörperchen der für die toxische Wirkung des betreffenden Serums empfindlichen Tierarten. In frischem Zustand hämolysieren die Sera diese Blutkörperchen. Die hämolytische (und die toxische) Wirkung der Sera kann durch Inaktivierung bei 56° während 30 Min. aufgehoben werden. Durch Zusatz geeigneten Komplements können beide Wirkungen wiederhergestellt werden. Die Wirksamkeit der Sera kann auch durch Adsorption aufgehoben werden. Wie J. D. Aronson für das Ziegenserum gezeigt hat, wird das toxische Agens durch unspezifische Adsorbentia, wie Kaolin, Kieselguhr, Charcoal u. a. oder durch spezifische Adsorption an Zellen empfindlicher Tierarten

gebunden. Ziegenserum ist z. B. für Ratten nicht toxisch; Rattenzellen können das Toxin nicht binden. Wir haben entsprechende Untersuchungen mit Aalserum ausgeführt und sind zu denselben Ergebnissen gekommen. Alle diese Befunde sind mit der Annahme der Antikörpernatur der toxischen Wirkstoffe gut vereinbar.

In Übereinstimmung mit J. D. Aronson konnten wir zeigen, dass Stromata von Meerschweinchenblutkörperchen das toxische Agens des Ziegenserums vollständig adsorbieren können. Ebenso gelang es uns auch das Aalserumtoxin an Meerschweinchenstromata zu binden. Diese Bindungsversuche wurden bei 37° vorgenommen. Auch Gewebsbrei (mit Tyrodelösung gewaschener Latapiebrei) von Meerschweinchenhaut, Meerschweinchenleber und Meerschweincheniere adsorbiert das Ziegenserumtoxin vollständig, während Milz- und Lungenbrei nur abschwächend wirken. Wir konnten auch zeigen, dass Brei von Meerschweinchenuterusmuskulatur das Ziegenserumtoxin vollständig zu adsorbieren vermag. Das Aalserumtoxin wird durch Meerschweinchenhaut-, Milz- und Leberbrei vollständig adsorbiert, während die Uterusmuskulatur die toxische Wirkung des Aalserums unbeeinflusst lässt. Rattenstromata und Rattengewebsbrei beeinflussen die Wirkung des Ziegenserums unter den gleichen Versuchsbedingungen überhaupt nicht. Entsprechende Versuche mit Aalserum konnten wegen Mangel an Serum nicht vorgenommen werden. Das Ergebnis dieser Adsorptionsversuche stimmt mit der Lokalisation der Gewebsschädigungen bei Zuführung von Ziegen- bzw. Aalserum gut überein. Es sei auch daran erinnert, dass Ziegenserum Uteruskontraktionen auslöst, während Aalserum keine Wirkung auf die Uterusmuskulatur ausübt.

In Hämolyseversuchen mit inaktiviertem Ziegen- bzw. Aalserum konnte gezeigt werden, dass das hämolytische Vermögen des wärmeinaktivierten Serums durch Zusatz von frischem Pferdeserum als Komplement sowohl für Meerschweinchen- als auch für Kaninchenblutkörperchen wiederhergestellt werden kann. Meerschweinchenkomplement aktiviert die Sera für Kaninchenblutkörperchen, Kaninchenkomplement für Meerschweinchenblutkörperchen. Bei starker Erhöhung der Komplementdosis erhält man aber auch eine Aktivierung gegen die Blutkörperchen derselben Art (d. h. mit Meerschweinchenkomplement gegen Meerschweinchen- und mit Kaninchenkomplement gegen Kaninchenblutkörperchen).

perchen). Diese eigentümlichen Beziehungen zwischen Art des Komplementes und der zu hämolysierenden Blutkörperchen haben auch ihre Analoga bei der Immunhämolysen (Lit. bei J. Dingle, L. D. Fothergill und C. Chandler).

Die hier kurz angeführten serologischen Untersuchungen (eine ausführliche Mitteilung über diesen Teil der Untersuchungen erfolgt an anderer Stelle) sprechen dafür, dass die toxische Wirkung des Ziegen- bzw. Aalserums darauf beruht, dass diese Sera Antikörper enthalten, welche gegen zellständige Antigene gewisser Tierspezies gerichtet sind.

VII.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass durch die Zuführung von Ziegen- bzw. Aalserum bei gesunden, unvorbehandelten Meerschweinchen Krankheitszustände hervorgerufen werden, die mit dem menschlichen Asthma Beziehungen aufweisen. Die bei Meerschweinchen durch Ziegenserum ausgelösten dyspnoischen Anfälle sind bronchospastisch bedingt, während das Aalserum die Bronchialmuskulatur nicht kontrahiert, sondern schwere vasculäre Veränderungen in der Lunge hervorruft. Das durch Ziegen- bzw. Aalserum ausgelöste Asthma kann als Modellversuch zu therapeutischen Versuchen herangezogen werden.

»Svenska Nationalföreningen mot tuberkulos» möchten wir auch an dieser Stelle für einen für die Durchführung dieser Untersuchungen gewährten Beitrag wärmstens danken.

Literaturverzeichnis.

- Alexander, A. E., T. Teorell and C. G. Åborg: Trans. Faraday Soc. 35, 1200 (1940). — Alexander, H. L. and cow.: J. of Immunol. 11, 175 (1926). — Aronson, J. D.: J. of Immunol. 13, 289 (1927); 15, 465 (1928). — Bárány, E.: Z. Immun.forsch. 84, 439 (1935). — Bernhardt, H.: zit. nach Yearbook in general Med. 1942. — Banerji, N.: Amer. J. med. Sci. 186, 689 (1933). — Brown, A. G. and W. B. Blanton: South. Med. J. 33, 1184 (1940). — Brown, G. T.: J. of Allergy 10, 64 (1938). — Campbell, A. C. P., A. M. Drennan and T. Rettie: J. Path. a. Bact. 40, 537 (1935). — Carr, H. A.: J. Labor. a. Clin. Med. 25, 1295 (1940). — Coca, A.: Virchows Arch. 196, 92 (1909). — Colldahl, H.: Acta physiol. scand. Suppl. 18 (1943). — Dan, K.:

Physiol. Zool. 2, 58 (1936). — Dingle, J., L. D. Fothergill and C. Chandler: J. Immunol. 34, 357 (1938). — Doerr, R.: Handb. d. pathog. Mikroorg. III, Aufl. 1, 876 (1929); Fondaz. A. Volta, Rom, Atti conv. 3, 106 (1934). — Doerr, R. und J. Moldovan: Z. Immun.forsch. 7, 223 (1910). — Doerr, R. und H. Raubitschek: Berl. Klin. Wschr. 1908, 1525. — Douglas, A. H. and cow.: Amer. Heart J. 14, 211 (1937). — Efron, B. and P. Everett: New Orleans Med. J. 92, 77 (1939). — Emmelin, N., G. Kahlson and K. Lindström: Acta physiol. scand. 3, 39 (1941). — Ernstene, A. C., and H. L. Blumgart: Arch. internal. Med. 45, 593 (1930). — Essex, H. E. and cow.; Amer. Heart J. 19, 554 (1940). — Ewert, B. und P. Kallós: Cardiologia 2, 147 (1937). — Eyster, J. A. E.: Clinical aspects of venous pressure. The McMillan Co. New York 1929. — Fowler, W. M. and cow.: Arch. internal. Med. 56, 1242 (1935). — Greene, J. A. and cow.: J. Amer. Med. Ass. 109, 1712 (1937). — Gruber, Ch. M. and cow.: J. of Pharmacol. 49, 306 (1933); Amer. J. Physiol. 76, 508 (1926). — Harkavy, J.: Arch. internal. Med. 67, 709 (1941). — Harkavy, J. and A. Romanoff: J. of Allergy 12, 405 (1941). — Harrison, W. G. jr.: Arch. internal. Med. 53, 782 (1934). — Herrmann, G. and M. B. Aynesworth: J. of Lab. a. Clin. Med. 23, 135 (1937). — Hochrein, M. und Mitarb.: Z. Kreislauforsch. 31, 465 (1939); Klin. Wschr. 1939 I, 665. — Hyde, R. R.: Amer. J. of Hyg. 8, 205 (1928). — Hyman, C.: Med. Record 150, 279 (1939). — Kallós, P.: Fortschritte der Allergielehre. S. Karger-Verlag. Basel und New York 1939. — Kallós, P. und L. Kallós-Deffner: Erg. Hyg. 19, 178 (1937); — Schweiz. Z. Path. u. Bakt. 5, 97 (1942). — Kallós, P. und W. Pagel: Acta med. scand. 91, 292 (1937). — Katz, L. N. and cow.: Amer. Heart J. 7, 371 (1932). — Keeney, E. L.: Bull. Johns Hopkins Hosp. 66, 34 (1940). — Knepper, R.: Virchows Arch. 296, 364 (1936). — Lamson, R. W. and L. C. Bacon: J. Amer. Med. Ass. 116, 915 (1941). — Leslie, A. and cow.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 41, 652 (1939). — Levine, S. A. and cow.: Arch. internal. Med. 45, 191 (1930). — Levy, R. L.: Ann. internal. Med. 11, 1946 (1938). — Levy, R. L. and cow.: Amer. Heart J. 19, 639 (1940). — Luisada, A.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 132, 313 (1928). — Mahaim, I. und C. I. Rothberger: Helvetica med. Acta 2, 687 (1936). — McCutcheon, M. and B. Lucké: J. general Physiol. 12, 129 (1928). — McMahon, A. and R. A. Nussbaum: South. Med. J. 33, 1127 (1940). — Mainzer, F. and M. Krause: Cardiologia 5, 261 (1941). — Milles, G. and P. W. Smith: Amer. Heart J. 14, 198 (1937). — Mosso, A.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 25, 111 (1888—89). — Pagel, W.: in P. Kallós, Fortschritte der Allergielehre. — Pearce, R. M.: J. exper. Med. 8, 400 (1906). — Pescatori, F.: Haematologica I. Arch., 11, 477 (1930). — Rackemann, F. M.: J. Amer. Med. Ass. 114, 1998 (1940). — Rosenblum, H. and cow.: Arch. internal. Med. 51, 279 (1933). — Rothlin, E.: Z. exper. Med. 70, 634 (1930); Coimbra méd. 2, Nr. 7 (1935); Schweiz. Med. Wschr. 1940, 641. — Rotschild, M. A. and M. Kissin: Amer. Heart J. 8, 729 (1933). — Schaumann, O.: Med. u. Chemie 4, 229 (1942). — Shapiro, H.: J. cell. a. comp. Physiol. 18, 61 (1941). — Smith, F. M.: in R. L. Levy: Diseases of the coronary arteries, The McMillan Co., New York 1936; — J. Amer. Med. Ass. 109, 646 (1937). — Smith, F. M. and cow.: J. of Clin. Invest. 2, 157

(1925—26); *Ann. internal. Med.* 12, 584 (1938—39); *Arch. internal. Med.* 56, 1250 (1935). — Sollman, T. and A. J. Gilbert: *J. of Pharmacol.* 61, 272 (1937). — Steindorff, K.: *Graefes Arch. f. Ophtalm.* 88, 158 (1914). — Stewart, D. R. and M. H. Jacobs: *J. cell. a. comp. Physiol.* 7, 333 (1936). — Stewart, H. J. and B. J. Nelson: *Amer. Heart J.* 20, 205 (1940). — Stoland, O. O. and cow.: *J. of Pharmacol.* 51, 387 (1934). — Swineford, J. jr. and R. D. Magruder: *South. Med. J.* 30, 829 (1927). — Undritz, E.: in P. Kallós: *Fortschritte der Allergielehre.* — Urbach, E. and cow.: *Cardiologia* 6, 13 (1942). — Zinsser, H.: *J. exper. Med.* 14, 25 (1911).

(Aus dem »Wenner-Gren Institut für experimentelle Biologie« der Universität Stockholm.)

Über die Beeinflussbarkeit des experimentellen Asthmas durch ein Adrenalinpräparat mit Depotwirkung.

Von

P. KALLÓS und L. KALLÓS-DEFFNER.

(Bei der Redaktion am 12. Okt. 1943 eingegangen).

P. Kallós und W. Pagel (1937) haben in dieser Zeitschrift darüber berichtet, dass man bei allergischen Meerschweinchen typische Anfälle von Bronchialasthma auslösen kann, falls die Tiere das homologe Allergen in feinversprayer Form einatmen. Bei unvorbehandelten Meerschweinchen kann man durch Einatmenlassen einer feinversprayten Histaminlösung mit grosser Regelmässigkeit bronchospastische Anfälle auslösen, die klinisch, pathologisch-anatomisch und vor allem auch in ihrer pharmakologischen Beeinflussbarkeit eine grosse Ähnlichkeit mit den vorerwähnten allergischen Asthmaanfällen aufweisen. Das Histaminasthma kann daher mit Vorteil als Modellversuch zur Testung broncholytischer Pharmaka herangezogen werden (vergl. P. Kallós und L. Kallós-Deffner). Die letzterwähnte Tatsache wurde vor kurzem von O. Schaumann (1942) bestätigt. In vollständiger Übereinstimmung mit den Befunden von P. Kallós und W. Pagel stellte O. Schaumann fest, dass bei allen Meerschweinchen von geeigneter Grösse, die eine feinversprayte Histaminlösung unter den bei P. Kallós und W. Pagel beschriebenen Bedingungen einatmen, innerhalb von 4 Min. ein schwerer bronchospastischer Anfall auf-

tritt. Die überwiegende Mehrzahl der Tiere (etwa 90 %) erkrankt bereits nach 3 Min. und der Anfall endet in der 5. Minute, falls die Einatmung des Histamins nach Auftreten der Erscheinungen fortgesetzt wird, mit dem Tode der Tiere durch Ersticken. Bei mindestens 4minütiger Einatmung bekommen alle Tiere einen irreversiblen Anfall, d. h. sie ersticken, falls kein erfolgreicher therapeutischer Eingriff vorgenommen wird. Nimmt man Versuche zur pharmakologischen Prophylaxe derartiger Anfälle vor, so ist es zweckmässig die Zeit zu bestimmen, während der vorbehandelte Tiere die Histaminlösung einatmen müssen, um einen Anfall zu bekommen. Bleibt der Anfall auch nach 10minütiger Histamineinatmung aus, so kann man einen vollständigen Schutz annehmen. Bei therapeutischen Versuchen ist es zweckmässig das zu prüfende Mittel nach 3 ½ minütiger Histamineinatmung zuzuführen und dann die Anzahl der überlebenden Meerschweinchen mit der in einer unbehandelten Kontrollgruppe zu vergleichen.

Bei dem allergischen Asthma liegen die Verhältnisse etwas komplizierter, da die individuellen Variationen etwas grösser sind. Bei Anwendung von z. B. Eiereiweiss als Antigen treten bei Meerschweinchen von 300 g, welche 3 Wochen vor dem Versuch in der üblichen Weise mit Eiereiweiss allergisch gemacht worden sind, nach etwa 4minütiger Einatmung einer vernebelten 10 %igen Lösung schwere Erscheinungen auf. Nach 10minütiger Einatmung sind die Erscheinungen ohne Therapie meistens irreversibel. Der Erstickungstod stellt sich dann nach etwa 25 Minuten ein. Um prophylaktische und therapeutische Versuche ausführen zu können ist es erforderlich durch Vorversuche Tiere auszuwählen, welche bei Einatmung des vernebelten Antigens in der Tat innerhalb von 5 Minuten einen deutlichen Asthmaanfall bekommen. Derart geeichte Tiere werden dann zum Hauptversuch herangezogen. Der Schutz ist vollständig, falls der Anfall bei 15minütiger Einatmung ausbleibt. Bei Prüfung auf therapeutische Wirkung kann das zu prüfende Mittel nach 6—8 Minuten zugeführt werden.

P. Kallós und L. Kallós Deffner (1, 2, 3) haben mit den oben genannten Methoden die experimentellen Grundlagen der Asthmatherapie geprüft und sind zu dem Schlusssatz gekommen, dass die übliche Therapie mit relativ grossen Adrenalindosen unzweckmässig ist (vgl. auch B. Ewert und P. Kallós, ferner P. Kallós und L. Kallós-Deffner 1). Aus diesen Arbeiten ging ferner hervor, dass Calcium

ein vorzügliches prophylaktisches und therapeutisches Mittel darstellt, falls man eine genügend hohe Blutkonzentration aufrechterhalten kann, wozu im Tierversuch relativ hohe Dosen notwendig waren. Im Anfall muss das Calcium intravenös zugeführt werden. Auch das von amerikanischer Seite [G. Herrmann und M. D. Aynesworth, Lit. bei P. Kallós und L. Kallós-Deffner (4, 5)] empfohlene Aminophyllin muss im Anfall intravenös zugeführt werden. Es ist aber ohne weiteres einzusehen, dass die Patienten ein Mittel in der Hand haben müssen, mit dem sie Asthmaanfälle selbst, ohne Heranziehung des Arztes, coupiieren können. Deshalb erscheint es gegenwärtig schwierig, wenn nicht unmöglich zu sein, das Adrenalin mit anderen Mitteln zu ersetzen. A. Kennedy schreibt hierüber: »in the immediate treatment of acute bronchial asthma, no therapeutic agent has been found which entirely replaces the injection of adrenaline«.

Die Adrenalintherapie des Asthmaanfalles könnte bedeutend zweckmässiger gestaltet werden, falls die Adrenalinwirkung nicht so heftig einsetzen und dafür aber länger andauern würde. Die von N.A. Nielsen ferner von K. H. Larsen und N. A. Nielsen empfohlene Einatmung einer feinversprayten 10 %igen Adrenalinlösung bedeutete ohne Zweifel einen bedeutenden Fortschritt. Noch zweckmässiger scheinen die Bestrebungen zu sein, welche dahin gehen, ein Adrenalinpräparat mit verzögerter Resorption herzustellen. Die Literatur über diese Frage ist bei A. Kennedy zusammengestellt. Bei Verwendung solcher Präparate sollen die heftigen Allgemeinerscheinungen, die die Injektion der gewöhnlichen Adrenalinpräparate oft begleiten, ausbleiben und die Wirkungsdauer des Adrenalins wesentlich verlängert werden. Dies ermöglicht mit einer, an Stelle von mehreren, Injektionen auszukommen. Dadurch könnte das Adrenalin nicht nur als unmittelbares Therapeutikum, sondern auch als prophylaktisches Mittel angewandt werden. Durch die verlangsamte, kontinuierliche Resorption würden auch die nachteiligen Folgen für das Herz, insbesondere für die im Asthmaanfall ohnedies beanspruchte Koronardurchblutung, ausbleiben. Nach A. Kennedy hat sich besonders ein Präparat bewährt¹, das per cm³ 0.01 g freie Adrenalinbase und im Überschuss Ascorbinsäure enthält. Die Ascorbinsäure soll das Adrenalin vor der Oxydation schützen. Es ist mög-

¹) »Adrenalin retard«, hergestellt von der A.b. L'co, Hälsingborg.

lich, dass wenigstens ein Teil des Adrenalins als Ascorbat vorliegt. Das Präparat ist in einem Lipoidgemisch gelöst, das keine lokal reizende oder gewebsschädigende Wirkung haben soll. Das Präparat wird intramuskulär injiziert, auch so hohe Dosen wie 0.5 cm^3 , entsprechend 5 mg Adrenalin, werden ohne Nebenerscheinungen vertragen. Die therapeutischen und prophylaktischen Resultate bei Asthma sind sehr zufriedenstellend. Die Wirkung tritt nach A. Kennedy etwa 15 Minuten nach der Injektion auf und dauert dann mindestens 6 Stunden an. Experimentelle Untersuchungen scheinen nicht vorgenommen worden zu sein.

Wir haben das Präparat, *Adrenalin retard*, einer experimentellen Prüfung unterzogen. Das Präparat wurde vorerst bei Meerschweinchen auf seine Verträglichkeit hin geprüft. Meerschweinchen von 300 g Gewicht vertragen die intramuskuläre Injektion von 0.05 – 0.5 cm^3 ohne Nebenerscheinungen. Die Injektionsstellen wurden in verschiedenen Zeitpunkten nach der Injektion herausgeschnitten und histologisch untersucht, wobei nur eine geringe Rundzelleninfiltration der Injektionsstelle festgestellt wurde. Zu schwereren Gewebsveränderungen kam es nicht. Das Präparat kann daher als gut verträglich bezeichnet werden.

Die prophylaktische Wirkung des Präparates wurde mit Hilfe der Histamineinatungsmethode getestet. 20 unvorbehandelte und 40 mit 0.05 cm^3 Adrenalin retard intramuskulär gespritzte Meerschweinchen (Durchschnittsgewicht 300 g) wurden unter den gleichen Versuchsbedingungen (P. Kallós und W. Pagel) der Einwirkung einer feinversprayten 0.1 %igen Histaminlösung ausgesetzt. Die Einatmung wurde jeweils nach 15 Minuten abgebrochen und die überlebenden Tiere nach der in der Tabelle angegebenen Zeit erneut exponiert.

Wie aus der Tabelle 1 hervorgeht, muss die prophylaktische Wirkung des Präparates Adrenalin retard als ausserordentlich gut bezeichnet werden. Unter den besonders schweren Expositionsbedingungen des vorliegenden Versuches gewährte das Präparat in der Dosis von 0.05 cm^3 innerhalb von 30 Min. bis 4 Stunden nach der Injektion einen vollkommenen Schutz. Nach 5 Stunden bestand bei der überwiegenden Mehrzahl der Tiere immer noch ein vollkommener Schutz und sogar nach 6 Stunden stellte sich der Anfall bei der Mehrzahl der Tiere mit deutlicher Verspätung ein. 5 Tiere überlebten sogar diese letzte Exposition.

Tabelle 1.

	Anzahl der Tiere	Anfall innerhalb				Tod an Erstickten innerhalb.		Anzahl überlebender Tiere nach 15 Min. Einatmung
		3 Min. bei fortgesetzter Einatmung des Hist.	5	10	15	5 Min.	20	
Unvorbehandelte Meerschw Meerschw., die 0.05 cm ³ Adrenalin retard i. m. erhalten haben	20	18	2			20		
30 Min. nach der Inj.	40	—	—	—	—			40
1 Std. » » »	40	—	—	—	—			40
2 Std. » » »	40	—	—	—	—			40
3 Std. » » »	40	—	—	—	2 ¹			40
4 Std. » » »	40	—	—	3 ²	4 ¹		1	39
5 Std. » » »	39	—	—	8 ²	6 ²		6	33
6 Std. » » »	33	11	9	8	5 ¹		28	5

Da Adrenalin retard erst etwa 15 Minuten nach der Einspritzung wirkt war mit einer therapeutischen Beeinflussung der durch Histamin ausgelösten bronchospastischen Anfälle nicht zu rechnen. Die therapeutische Wirkung wurde daher bei gegen Eiklar allergisch gemachten Meerschweinchen geprüft. Es wurden 20 Tiere ausgewählt, die nach dem Ergebnis eines Vorversuches bei Einatmung einer vernebelten 10 %igen Eiereiweisslösung sämtlich innerhalb von 5 Minuten mit schwerem Asthmaanfall reagierten. Im Hauptversuch wurde die Einatmung 8 Minuten lang fortgesetzt, in diesem Zeitpunkt erhielten 10 Tiere 0.05 cm³ Adrenalin retard intramuskulär, die 10 anderen blieben unbehandelt. 8 von den unbehandelten Kontrolltieren verendeten innerhalb von 30 Minuten, während von den 10 behandelten Tieren nur 3 gestorben sind. Die 7 überlebenden Tiere wurden nach 48 Stunden erneut 8 Minuten lang gesprayed und dann unbehandelt gelassen. 6 verendeten innerhalb von 30 Minuten. Dieser Versuch zeigt deutlich, dass Adrenalin retard schwere, ohne Behandlung mit grosser Wahrscheinlichkeit tödlich verlaufende experimentelle Asthmaanfälle zu coupieren vermag. Ungefähr 10 Minuten nach der Ein-

¹) leichter, vorübergehender Hustenanfall.

²) wenigstens bei einem Teil der betroffenen Tiere nur leichter, vorübergehender Hustenanfall.

spritzung begannen sich die behandelten Tiere zu erholen und waren nach weiteren 15—20 Minuten vollständig munter.

Unerwünschte Nebenerscheinungen konnten bei keinem Tier beobachtet werden.

Zusammenfassung.

Adrenalin retard hat sich als ein vorzügliches Asthmaprophylaktikum erwiesen. Durch intramuskuläre Injektionen von Adrenalin retard lassen sich auch schwere, ohne Behandlung mit grosser Wahrscheinlichkeit tödlich verlaufende experimentelle Asthmaanfälle coupieren. Die Wirkung des Präparates scheint mehrere Stunden anzuhalten. Das Präparat wird gut vertragen und wirkt nicht gewebsschädigend.

Literatur.

B. Ewert und P. Kall s: *Cardiologia* 2, 147 (1937). — G. Herrmann und M. D. Aynesworth: *Journ. Lab. a. Clin. Med.* 23, 135 (1937). — P. Kallós: *Fortschritte der Allergielehre*. S. Karger-Verlag, Basel und New York 1939. — P. Kallós und L. Kallós-Deffner: (1) *Erg. Hyg. Bakt. u. Imm.forsch.* 19, 178 (1937). — (2) *Arch. Pharmacodyn.* 59, 253 (1938). — (3) *Acta med. scand.* 96, 519 (1938). — (4) *Schweiz. Z. f. allg. Path. u. Bakter.* 5, 97 (1942). — (5) *Acta med. scand.* im Druck. — P. Kallós und W. Pagel: *Acta med. scand.* 91, 292 (1937). — A. Kennedy: *Lancet* 1941 II, 279. — K. H. Larsen und N. A. Nielsen: *Ugeskr. f. Læger* 1936, 781. — O. Schumann: *Med. u. Chemie* 4, 229 (1942).

(From the Kommunehospital, Third Department, Copenhagen. Chief: Paul Iversen, M. D. and Second Department. Chief: H. Heckscher, M. D.)

Comparative Treatment Results in Hepatitis Cases Treated with and without Insulin-Glucose.

By

OLE LENZ.

(Submitted for publication November 1, 1943.)

The actual theory about the glycogen content as a protective factor for the liver was advanced by Roger (12) as far back as 1887 and by Fischler (3) in 1916.

Since 1922 the sugar therapy aiming at protecting the liver has been in use. Umber (13) called attention to this treatment whose object was the creation of the greatest possible glycogen reserve in the liver. He had made the observation that Hepatitis and Hepatargy cases increased considerably towards the end of the first world war in Germany where malnutrition was of common occurrence among the population. By Hepatargy is understood a liver insufficiency being absolute and manifest.

The method is based on the hypothesis that liver cells rich in glycogen are supposed to be better protected against toxic injuries than cells poor in glycogen and is supported by various experiments made amongst others by Opie & Alford (10). These showed that the administration of a large dose of carbo-hydrate increased the resisting power of the liver against phosphorus and chloroform poisoning. Similarly Graham (5) proved that whereas it was an easy matter to bring about central necrosis by chloroform poisoning in grown-up dogs, this could not be done with 24 hours old puppies which had been given plenty of mother's milk, their livers being

very rich in glycogen (up to 9.07 %). If once the puppies were made diabetic by means of Phlorrhizin these also showed signs of central necrosis. In none of the above mentioned examinations have the authors tried to prove that an already existing injury showed any quicker improvement by a subsequent increase of the administered dose of carbo-hydrate.

In the past time numerous reports have been published by various authors about good results of the glucose-insulin treatment of Hepatitis and Hepatargy; in this country by Polack (11), Abrahamsen (1), and Geill (4). With none of these authors, however, do we find control examinations of patients suffering from the same disease during the same period but not being subject to this treatment and judgment of results has consequently been arbitrary.

Meanwhile among others N. Aa. Nielsen (9) and later on Bridge (2) have proved that insulin administered simultaneously with glucose does not increase the glycogen content of the liver but rather seems to decrease it. The former examiner proved this by perfusing rabbits' livers with defibrinated blood to which was added insulin which resulted in an increase in the glucose concentration of the perfusing blood and a decrease in the glycogen content of the liver. Similarly Bridge ascertained that the more insulin added to the glucose infusion liquid, administered to rabbits, the lower the glycogen content of the liver and the higher the concentration of glycogen in the muscles.

Very few pathological-anatomical examinations have been made of the glycogen content of the liver in man under pathological conditions and all these examinations have been made post mortem until liver biopsy was introduced in this country by Iversen & Roholm (6), thus giving Krarup (7) an opportunity to examine the glycogen content of the liver in hepatitis patients in vivo. He ascertained that in the morphologically intact liver cells it was not reduced. Only with a Hepatargy patient who had received no nutrition for several days and where the liver biopsy was only made immediately post mortem a small glycogen content was found in the cells. Since the result of this examination became available Hepatitis patients in the Third Department of the Kommunehospital have not been treated with insulin glucose.

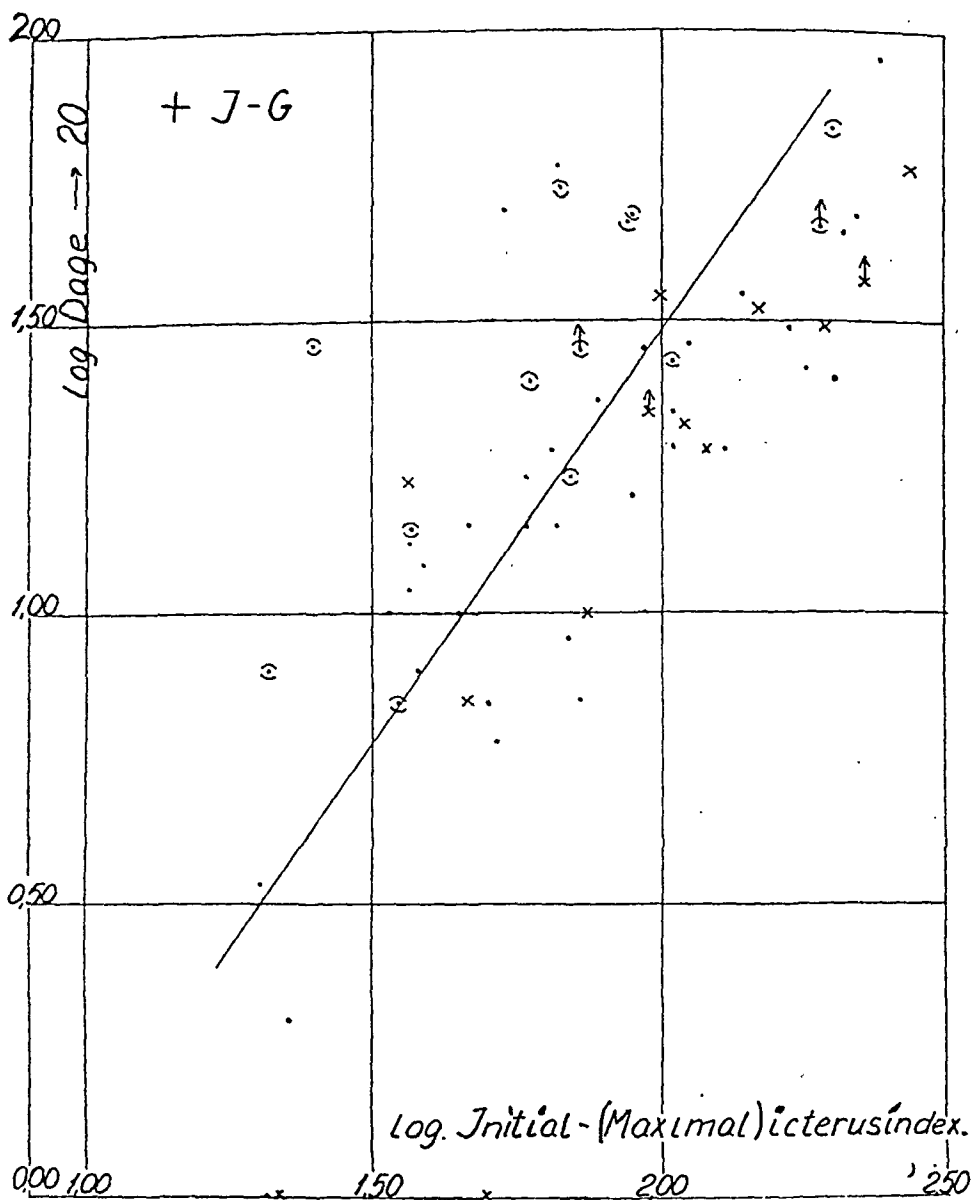
Consequently it has been of interest to examine whether patients recover more quickly on the insulin-glucose treatment than

without this treatment. However, one of the difficulties about ascertaining this lies in the fact that in the first round only the acute course of the disease is judged and we are for inst. unable to decide whether an incipient cirrhosis should have developed. And yet it would naturally be of considerable interest if it could be proved with certainty that the therapy in question actually shortened the acute course of the disease.

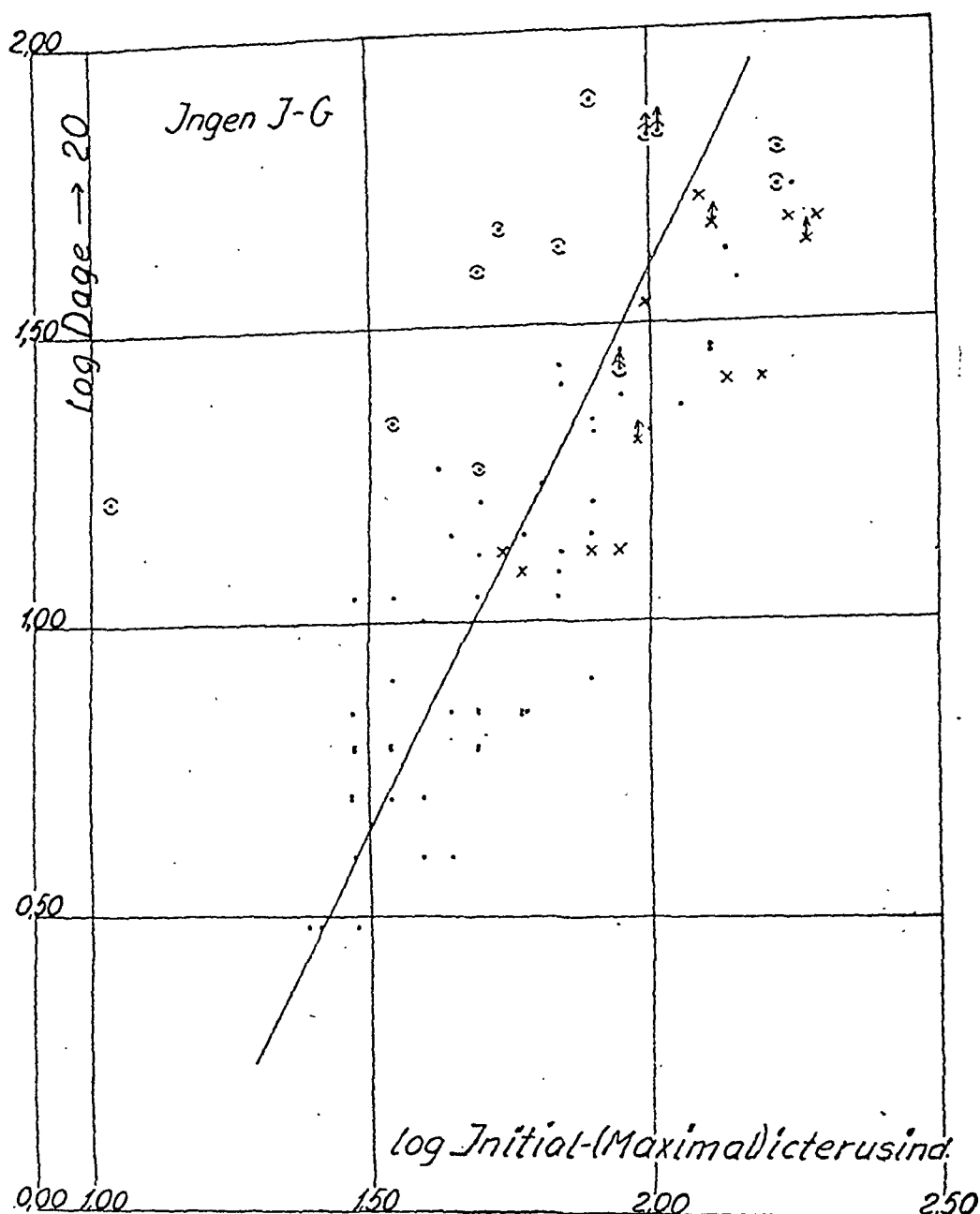
The question before us is now: According to what biological test is the improvement to be judged. A rough estimate will hardly prove satisfactory. — The duration and the intensity of the Cholemia expressed in terms of the icterus index (according to Meulengracht (8)) might give useful information, the icterus index being ascertained frequently at fairly constant intervals with all the patients. Iversen & Roholm's (6) examinations by means of a biopsy of the liver increases the possibility of using the intensity of the cholemia as indicative of the acute course of the disease, as according to the mentioned examinations of hepatitis a destruction of the trabecular structure of the liver cells may take place besides necrosis of some of the cells followed by oedema and obliteration of the cell borders.

The author's own material is derived from 46 Hepatitis patients from the II. and VII. Departments of the Kommunchospitalet during 1942 respectively 1939—41 incl. These patients were kept on a diet poor in protein with 50 g cane sugar 3 times daily, mostly dissolved in lemon squash, plus 3 times daily 8 or 12 int. units of insulin. The control material consists of 73 cases from the Third Department of the Kommunchospitalet during 1939—42 incl. These were given no extra dose of sugar or insulin. The fare of the latter patients was light diet being replaced by normal diet when icterus began to fade.

The course of the disease in the two groups of patients is judged in the following way. The patients of either group have been entered on a point diagram, each point representing the course of the disease of one patient with the abscissa of the point as initial icterus index whereas its ordinate indicates the number of days passing until the patient's icterus index was 20. For technical reasons, however, it has been decided not to use the actual numeric quantities in the coordinates but the logarithm of these. The minimum value 20 of the icterus index has been chosen for reasons



The two point diagrams for the patient group being treated with insulin and the patient group receiving no such treatment. A \bullet refers to initial icterus index whereas a \circ corresponds to the point possibly being superseded by a maximal icterus index: x where it does not represent this beforehand. A \uparrow means that the icterus index had not quite reached 20 at the time of discharge from the hospital and the arrow indicates the direction in which the point ought to be moved a short distance. This fact, however, has no influence on the result of the calculations.



of expediency, a large number of the patients under examination being discharged already before icterus index having reached 15.

A dislocation of the level of the points in one of the diagrams would be an exponent of a proportionate shortening of all the cases in this group. A difference in the inclination expresses a shortening of the course of some of the cases in one group for inst. of those with a high icterus index and finally a greater dispersion expresses a deteriorated total aspect.

According to general statistical technique it has first been tested if the dispersion of the points in the two diagrams (with the omission of 2 definite outsiders in the + insulin-glucose group and one in the \div insulin-glucose group) can be identic and it was found to be so. Then it has been examined if the declivity of the points might possibly be alike, which is the case, and finally if their level may possibly be the same, to which no objection can be raised. The outsiders mentioned can be left out of consideration as a more detailed statistic analysis has shown that these points ought to be disregarded.

Now some of the Hepatitis cases have been admitted at a so early stage that the climax of their icterus index curve was only found some time after admission. Therefore all cases have moreover been judged by means of a couple of point diagrams where instead of the initial icterus index maximal icterus index has been chosen as abscissa for the points and the period passing from this point until the icterus index reached the value 20 as ordinate. Through this is made the mistake that all the patients have not been treated equally long before the registration of the cases is started but this examination is rather intended as a supplement to the other. Also in this case it is proved that there is no difference in the acute course of the disease with Hepatitis patients whether these are treated with insulin-glucose or not.

Summary.

1) The literature on insulin-glucose treatment of hepatitis cases is accounted for.

2) Based on the icterus index a comparison is made in 2 point diagrams between the course of 46 own cases of hepatitis who were given a diet poor in protein together with 50 gr cane sugar 3 times a day, mostly in the form of lemon squash plus 3 times 8 or 12 int. units of insulin daily, and a control material of 73 cases who were given neither sugar nor insulin. In the case of the latter group of patients the fare was fever diet being replaced by normal fare when icterus was beginning to fade.

Statistically no difference could be proved in the courses of the disease whether insulin-glucose was administered or not.

References.

1. Abrahamsen, H.: Ugeskrift f. Læger 92: 649: 1930. — 2. Bridge, E. M.: Bull. John Hopkins Hosp. 62: 408: 1939. — 3. Fischler, F.: Fysiologie u. Pathologie der Leber. 1916 og 1926. — 4. Geill, T.: Hosp.Tid. 75: 1023: 1932. — 5. Graham, E.: J. of experim. med. 21: 185: 1915. — 6. Iversen, P. & Roholm, K.: Acta path. et microbiol. 16: 427: 1939. — 7. Krarup, N. B.: Acta path. et microbiol. 16: 443: 1939. — 8. Meulengracht, E.: Arch. klin. Med. 132: 285: 1920. — 9. Nielsen, N. Aa.: Biochem. Zeitschr. 230: 259: 1931. — 10. Opie, E. & Alford, L. B.: J. of experim. med. 21: 1: 1915. — 11. Polack, E.: Hosp. Tid. 75: 1303: 1932. — 12. Roger, G. H.: Quotation from 11. — 13. Umber, F.: Klin. Wschr. 32: 1585: 1922.
-

From the Medical Department A, University Clinics of the Rigshospitalet,
Copenhagen.

Diseases of the Heart and Blood vessels due to Congenital Syphilis.¹

With a case report.

By

IVER AGGERBECK.

(Submitted for publication October 28, 1943.)

Congenital Syphilis, as well as acquired syphilis, affects the circulatory system, causing serious cardiovascular disease, but the rôle played by hereditary syphilis is much less important than that of the acquired syphilis.

The pathologic changes in the heart and blood vessels appear either immediately after birth, during the first months of life, or 10 to 20 years later as a manifestation of the so-called lues hereditaria tarda. The latter type is much less frequent than the syphilitic heart disease in new-born infants.

Review of literature:

Cardio-vascular disease due to congenital syphilis was first described in 1860 by Rosen, who found gummas in the heart of a new-born child.

In 1877, Barlow observed syphilitic endarteriitis of the cerebral vessels in a child, by means of autopsy.

In 1881 Chiari also reported a case of syphilitic arteriitis of the brain. The child died from syphilis at the age of 15 months, and

¹ Read before the Dansk Selskab for Intern Medicin, May 29., 1943.

her mother had syphilis. There was found no sign of syphilitic lesions of the aorta or the heart.

The first major publication on this subject was written by Mracek in 1893. He described 4 cases of cardiac involvement in babies with congenital syphilis, two having a diffuse interstitial myocarditis and two a nodular or gummatous form. He examined a series of 150 syphilitic infants and thus found that less than 3 per Cent had cardiac syphilis.

O. Thomsen's book (1905) touching this subject, describes the syphilitic lesions of the umbilical cord.

Wiesner, in 1905, was the first to give a full description of aortitis due to hereditary syphilis.

Warthin, who has studied cardiac syphilis *sensu strictiori* very thoroughly, noticed in 1912 a localization of the spirochetes in the heart muscle in congenital syphilis. He observed that myocardial involvement in congenital syphilis is not uncommon, but that gummas are rare, because the cellular infiltration is irregularly diffuse rather than circumscribed. This is distinct from the acquired syphilis, where a specific myocarditis is not admitted by all authors.

Le Boutellier, in 1903 reported a child with an aneurysm of the aortic arch, and in 1914 Neugebauer described syphilitic aortic regurgitation in a child.

The Wassermann test has been positive in all the cases of cardiovascular syphilis reported in the literature. In the latter part of this article the author describes a case of syphilitic aortitis and regurgitation with negative serologic reactions.

Frequency:

In order to illustrate the frequency of syphilitic heart disease in children I am going to quote some figures from the world's literature. The fact that only 4 verified cases could be found in literature up till 1925 tells us, how infrequent and late recognized aortitis is in children. More cases had been reported, but only a few of them verified post mortem.

Wiesner stated, that he believed that of all still-born syphilitic children 50 per Cent suffer from heart disease, due to the venereal infection, an estimation which the author considers rather high.

He examined 10 embryos and 10 infants of different ages, and

in 10 cases in all found lesions of the aorta »mainly localized to the outer layers of the tunica media.« — On the other hand no signs of syphilitic aortitis were found in 17 children, who died shortly after birth.

Bruhns was of the same opinion as Wiesner and confirmed his results.

Rebaudi (1912) observed, that 13 out of a series of 17 syphilitic fetuses in the 6. to 9. month of pregnancy, had lesions of the aortic wall, much resembling those found in aortitis due to acquired syphilis.

Johannsen in 1924 stated, that syphilitic myocarditis was not so rare as was hitherto supposed.

Mac Donald reviewed the literature from 1877 to 1930 concerning this subject and only found 7 cases of cardio-vascular disease in children and young individuals with hereditary syphilis.

He added a single case, a 9 year old boy suffering from keratitis parenchymatosa and aortitis. In this case the patient's mother and father had syphilis. After having received a few injections of arsphenamine, he died of acute yellow atrophy of the liver. Autopsy verified the clinical diagnosis.

In 1934, Mac Donald reported another 11 cases of aortitis in children, but in 7 of this series the diagnosis and ethiology were uncertain.

Mac Culloch reported a series of 40,500 children, 920 of them with congenital syphilis. He found in 8 cases (less than 1 per Cent) heart syphilis, but none of the patients exceeded the age of 15. Also of the 40,500 patients 1 per Cent had heart disease.

Givan investigated 417 syphilitic children, of whom 61 were over 16 years of age, and did not find a single case of syphilitic changes in the heart or the aorta.

Previtali et al. also failed to find heart disease in 50 syphilitic children, aged one month to 14 years.

Kerl reports a series of 129 infants with congenital syphilis. They had all been examined carefully anamnestically, clinically and by means of X-rays and electrocardiography. Of these 129 only 4 had typical heart-disease, and 8 a potential cardiac disease.

Schlesinger in his series of 70 children with congenital syphilis found 2 cases of aortitis. (3 per Cent.)

Of 123 cases Veeder & Jeans only observed a single instance of aortitis due to connatal lues.

Lucke & Rea examined 321 young patients with aneurysms of the thoracic aorta, and found that only one was of congenital syphilitic origin. Of 14,000 autopsies Norris found 34 cases showing aortitis in persons less than 30 years; only two of them had a history of congenital syphilis.

As distinct from all these publications (most of them anglo-american or german) showing the rarity of congenital syphilis of the circulatory system, stands an autopsy material presented by P. D. White & Matusoff. They dissected 35 infants with hereditary syphilis, and of these 13 were shown to have syphilitic lesions of the heart and aorta, with spirochetes in 24 per Cent.

These are not average figures; the mere presence of spirochetes, with no abnormal histology, in the hearts of syphilitic infants presumably does not entitle one to diagnosticate syphilitic cardiac disease.

The rest of the publications found in the world's literature mentions only single cases, out of which d'Almeida's ought to be known. He observed a family of 8, five of them suffering from aortitis.

Other interesting cases have been published by Beretervide, Biermann, Fischer, Gesteira, Haussmann, Junge, Klieneberger, Lippmann, Neiman, Paul, Schulte, Stolkind, Thoenes and Waterman.

From Denmark Guldager in 1942 reported a case of aortitis simplex in a girl of 19, whose mother and brother were syphilitics. The diagnosis was verified by autopsy; she had neither aneurysm nor aortic incompetence.

In 1929, Øigaard observed a boy, 16 years old, with an uncomplicated aortic regurgitation. His father had syphilis, but his mother's and his own Wassermann test were negative; thus there was no hold for a diagnosis of congenital syphilitic etiology. The patient did not come to autopsy.

General considerations:

As distinct from the fact that men, more than women, are liable to get heart complications due to acquired syphilis, it is evident that girls will by preference or at least just as often as boys develop cardio-vascular lues.

Mac Donald has stated that syphilitic patients will either have healthy children, children with congenital syphilis, or dystrophical infants of fragile constitution, apt to get infections and heart disease.

As to the period of latency, that is the interval between the primary infection (in casu pregnancy or birth) and the first symptoms of heart disease, it is either short — as seen in babies with cardio-vascular syphilis — or 10 to 20 years. It is most likely that the long period of latency is caused by the same factors that develop cardiac failure in adult syphilitics many years after the primary infection. It corresponds to the latent period in acquired syphilis, which is on average 20 years.

Some of the patients with lues congenita tarda, mentioned in the literature, showed signs of moderate heart trouble from early childhood, first developping definite symptoms at the age of 15 to 20.

Pathology:

The heart is affected rather often in luic children, while a syphilitic myocarditis in adults is by far more seldom than aortitis. Myocarditis may be the only syphilitic manifestation in newborn and young infants and may cause sudden death in the earliest weeks of life.

The older the patients are when the syphilitic heart disease appears, the more it is like a case due to acquired syphilis.

Macroscopic examination reveals a big and round heart with thick walls, that is frequently the seat of fatty degeneration and fibrosis. But a diffuse myocarditis due to the presence of the spirochetes in large numbers has been found ordinarily without the production of characteristic gross changes; thus the presence or absence of involvement can only be found by a thorough microscopic examination of the myocardium, and yet the diagnosis of syphilitic myocarditis can only be made with reservation.

The infection will principally appear as a diffuse, interstitial myocarditis with infiltrates of lymphocytes, epithelioid and plasma cells around the blood vessels and among the muscle fibres. The latter are often in a state of degeneration with myxoedematous changes and connective tissue proliferation besides atrophy and necrosis.

Jadassohn points out, that in syphilitic infants who have died shortly after birth, one can fairly often find spirochetes in necrotic patches in the heart muscle.

Whilst the pathologic changes of the myocardium and aortitis simplex are the dominating syphilitic alterations in younger infants, aneurysms and aortic regurgitation belong to lues congenita tarda. Most of these cases will not give symptoms and thus not be diagnosed till the age of 15 to 20 years, and they quite resemble the aneurysma and aortic incompetence due to acquired syphilis.

Klieneberger reports a case of a great aneurysm of the ascending aorta in a girl of 19, and Neiman observed a girl of 11 years with 4 aneurysms in the thoracic aorta.

Paul has published an interesting observation of a girl, 18 years old and suffering from congenital syphilis, with aneurysm of the abdominal aorta.

Most infrequently has the aortic *regurgitation* been reported in infants and young adults. Neugebauer has described a rare case of that disease: three sisters with aortic regurgitation due to congenital Syphilis.

The syphilitic changes of the aortic wall is generally limited to the thoracic aorta, yet Allbutt has observed a girl, aged 16, in whom a syphilitic aortitis was confined to the abdominal aorta and in Pauls case the aneurysm was developed from the abdominal aorta. The pathologic changes of the aortic wall consist of an obliterating endarteritis of the vasa vasorum in the adventitia and media, and perivascular infiltration of plasma cells, lymphocytes and epithelioid cells. Destruction of the media and connective tissue proliferation of the media and intima ensue. — This may result in a weakening of the elastic wall with ectasia or aneurysm. Spirochetes have only been found infrequently.

Schulte states that in the child — if it survives the first and critical year of life — there will be a marked tendency of fibrous healing of the aortic lesions, establishing the state of a lues latens.

Only a few cases of syphilitic endarteritis of the cerebral vessels in children have been published, and syphilis of other peripheral vessels has also been rarely reported.

Hahn in 1922 has thus collected some cases of obliterative luic endarteritis of the lower extremities in children.

There is no essential difference between the cardio-vascular

diseases due to congenital or acquired syphilis, neither as to symptoms, diagnosis, prognosis nor therapy. So these facts shall only be mentioned briefly here.

It seems that the *course* of these diseases is somewhat different from the development of syphilis of the circulatory system in adults, the symptoms often appearing and developing suddenly. Moreover it gives a more serious prognosis than is the case in acquired syphilis; and the infants often have a fragile constitution and bad health.

Also hereditary lues may cause sudden death, especially when the mouths of the coronary arteries in the aorta have been obliterated.

On this Norris reported 2 cases, and Martland an 11 year old negro-boy with extensive aortitis and stenosis of one of the branches of the coronary arteries of the heart.

The serologic reactions are always characteristical, the Wassermann test in congenital syphilis being strongly positive, and it is rather difficult to make it negative. The infants suffering from hereditary syphilis, mentioned in literature, always had positive serologic reactions.

Diagnosis:

It is often difficult to make the diagnosis, not only of the aortitis, but the more so, because it is difficult to decide, whether we have to deal with congenital syphilis or acquired syphilis with a very short period of latency.

The diagnosis can often first be made at post-mortem examination, where gummas or myocarditis (with or without simultaneous affection of the aorta) will be found in the heart; and in the aorta the typical alterations due to aortitis simplex or aneurysm, or involvement of the coronary arteries or (and) aortic valves.

In 1911, Warthin collected 12 cases of cardio-vascular syphilis in children, 2 of whom were more than 15 years of age. Only in one of the 12 patients the diagnosis was made during life. — Spirochetes were revealed in a few cases.

To secure the diagnosis it is important to obtain:

- 1) positive (family-) anamnestical data as to syphilis: parents, brothers, sisters, or miscarriages, still-born infants . . .
- 2) signs of congenital syphilis
- 3) positive Wassermann test
- 4) the presence of heart symptoms before the 20 year

5) assured syphilitic heart disease, verified post mortem, if possible.

In a number of cases the signs of syphilis congenita (tarda) will nevertheless be missing; signs like involvement of the skin and joints, a parenchymatous keratitis, Hutchinson's teeth, internal otitis and, perhaps, abnormal ossification.

Not infrequently the heart disease is the only manifestation of congenital syphilis.

Specific therapy with arsphenamine may improve the symptoms and thus give us the diagnosis *ex juvantibus*.

As the aortic involvement generally claims a very long — about 20 years — latent period before manifesting itself, acquired syphilis as etiologic factor of heart disease in young adults is unlikely, but by no means impossible.

We know instances of aortitis after a latent period of only months or a few years.

It is impossible to put up an assured limit of age, beyond which heart disease due to congenital syphilis is out of question, till the age of 30 years, the latency seldom being more than 30 years; and it seems to be shorter in congenital than in acquired syphilis.

Perhaps, in rare cases, a superinfection with spirochetes in congenital syphilitic patients may take place, whereby the visceral luic involvement may be accelerated (?).

A fourth possibility is the so-called *lues insontium* (syphilis of innocent children), that is a fact, when healthy children are infected in early life or in youth, and thus *acquire* syphilis in their childhood. The infection may be transferred by contact in infected milieu, for instance by kisses or rape; from nurses . . .

Theoretically cardio-vascular syphilis may thus develop — after a period of 10 to 20 years of latency — in the adult years.

To my knowledge no publication of heart syphilis thus developed has been issued.

To illustrate the difficult diagnosis *in vivo* White & Matusoff have investigated 25 syphilitic children without finding any sign of involvement of the circulatory system.

On the other hand a post-mortem examination of 35 children with congenital syphilis revealed pathologic changes of the heart and great vessels in 37 per Cent, and spirochetes in 20 per Cent.

Not infrequently cases of second generation syphilis of the circulatory system have been reported; thus Lippmann mentioned a girl of 17 with syphilitic aortitis, whose father had died from the same disease. The author is going to present a similar case, a girl of 19 with a marked syphilitic aortic regurgitation, having always had a negative Wassermann test, and on post-mortem examination a typical aortitis luica.

Report of case 425/43. Medical Department A of the State Hospital in Copenhagen:

L. A., young woman, aged 19 years. Mother died 45 years old of Phthisis and (syphilitic?) cardiac failure. Father alive; had contracted syphilis 21 years ago, in the exanthematic stage treated with mercury and arsphenamine. — He has for some years presented evidences of heart disease, both subjective and objective symptoms. *2 sisters have congenital syphilis.* In 1922, when the patient's mother was pregnant with her, she was treated with mercury and arsphenamine, but she did not go regularly to treatment.

At birth the patient had a negative Wassermann reaction, but shortly afterwards she had a maculo-papular exanthema.

The serologic reactions remained negative, and no specific treatment was given. — She was dismissed from the hospital and observed for 3 months, the Wassermann test being constantly negative.

Of the childhood and youth of our patient we know that she developed naturally and did not suffer from any serious disease, no diphtheria, no scarlatina or rheumatic fever. She did gymnastics at school, cycled, took part in sport and often danced, without noticing any heart trouble.

In 1941, when she was 17 years of age, she was admitted to the venereal department of the Danish State Hospital (Rigshospital) for 12 days under the diagnoses of genital herpes eruptions, Bartholinitis and morpions.

Here comes the peculiar fact, that the Wassermann test at the admission was positive, being 5; the reaction of Kahn was 5, of Müller strongly positive, but of Meinicke only doubtful. The repeated serologic reactions were all negative, however; and after a period of observation of 2 months with constantly negative Wassermann reactions, there was considered to be no reason for instituting a therapy with arsphenamine. — The clinical examination of the heart showed a normal state. After being sent home from the hospital, the patient was apparently healthy until the end of 1942, when slight cardiac distress appeared, her chief complaint being at first moderate dyspnoea on exertion, later on also palpitations, causing her great trouble, but there was no cardiac pain.

Other symptoms were a constantly bad appetite and weariness. The complaints were aggravated quickly, and after an acute exhaustion (half an hour's waltz!) in March 1943 her state of health turned bad, and she was admitted to the medical department A of the Danish State Hospital in Copenhagen with a marked case of «pure» aortic incompetence.

On clinical investigation we saw a pale patient sitting bolt upright in

bed. She became easily breathless by moving, whilst in rest no respiratory difficulty was present, nor any cyanosis.

It was peculiar that her head was constantly shaking visibly with each systole of the heart and the exaggerated pulsation of the arteries of the neck, a typical Alfred de Musset's sign. The patient presented a marked capillary pulse of the forehead and the nails, and a strongly increased pulsation and thrill of all peripheral arteries, especially of the small arteries of the fingers and the dorsal arteries of the feet.

There was a visible throbbing of the arteries, pistol shot sound heard over them, and a to-and-fro murmur on pressure on the great vessels.

The pupillary response to light was normal; and there was seen no trace of a past interstitial keratitis. Hearing good. No deformity of teeth of the Hutchinsonian type. On examination of the heart there was found no retromanubrial dullness. Auscultation gave normal limits and regular heart sounds and revealed double murmurs of aortic distribution with punctum maximum at the aortic second point: a rough systolic and a loud, blowing diastolic one. — The aortic second sound was louder than the pulmonic second.

Pulse full, rate 92, with an increase of pulse pressure and a low diastolic reading, thus of water-hammer type.

St.pulm.: decreased breathing over the bases of the lungs; no murmurs were audible.

She had a moderate cough and brought up a lot of sputum streaked with blood.

The liver was felt an inch under the curvature at the point of the gall-bladder. No ascites.

Marked oedema of the legs, increasing distally. Knee-jerks normal. The signs of Romberg and Babinski negative.

The amplitude of the blood pressure was great: systolic 175, diastolic 60. (170/50).

The electrocardiogram was normal. Roentgenogram and fluoroscopic examination showed us an aortic heart with a slight ectasia of the ascending aorta.

The patient would not allow a spinal puncture.

As it seemed difficult to ignore a syphilitic ethiology we tried to administer a specific treatment, beginning with potassium iodide and bismuth, but soon her distress became exaggerated, her shortness of breath was extreme and she became rapidly moribund and died on the 8. of May 1943.

Autopsy n° 153/43 (Pathologic department, to which I am indebted for the following description) showed in the ascending aorta a marked syphilitic aortitis, beginning in the sinuses Valsalvae and with no involvement of the valves. The undoubted symptoms of regurgitation were due to a dilatation of annulus, caused by luic ectasia of the aorta, thus making a relative or arterial insufficiency.

Microscopically the diagnosis was verified, the media and adventitia being the seat of infiltrates of lymphocytes and plasma cells around the vasa vasorum, and a developed granulation tissue with many new vessels.

The structure of the media was very irregular, showing destruction of the elastic fibres. In intima local fibrous thickening with collagenous tissue

The myocardium was the seat of marked fatty degeneration and connective tissue. (H. Olesen.)

Discussion: the history is very interesting in more than one respect. At first the serologic proportions. Our patient no doubt had congenital syphilis, whereas we might expect a strongly positive Wassermann test. Nevertheless, this latter was always found negative, and yet she developped a luic aortitis — after a latent period of 18 years.

A similar case of involvement of the aorta, due to connatal lues, and with a negative Wassermann test, has not yet been observed. In acquired syphilis it is found, though infrequently.

Jadassohn in his voluminous text-book states, that a «constantly *negative* Wassermann reaction in a syphilitic child seems unprobable. From literature a case like this is not known.» A constantly negative Wassermann reaction in a patient suffering from congenital syphilis is apparently very rare. If this were not the case, there would be a greater margin of error in diagnosing cases of syphilitic disease of the circulatory system, which diagnosis is in itself very difficult.

The syphilitic aortic regurgitation is most frequently developped by shrinking of the free borders of the valves, less frequently by adhesion of the cusps to the aortic wall or by tearing off one valve.

In our case we had to deal with a relative or indirect insufficiency of the valves, whereby the aortic ring — because of an ectasia of the lower part of the aorta — was dilatated to a high degree, so that the valves were unable to reach each other, and thus established the possibility of regurgitation. The valves were not damaged.

The latent period before the manifestation of the cardiac symptoms is here in close correspondance to that, found in acquired syphilis causing aortitis.

We have considered the possibility of acquired syphilis as a cause of heart disease in our case, either in her early childhood (insons) in the infected milieu, or in the years of 16 to 17. In the latter case the heart disease must have been developped very soon after the primary infection (1—2 years), thus a most uncommonly short period of latency.

Summary.

Congenital syphilis may lead to cardio-vascular changes, similar to those seen in acquired syphilis.

The literature of heart disease in connatal lues is reviewed. It indicates, that the affection of the heart and blood vessels is much more infrequent than that due to acquired syphilis.

In still-born infants and babies the luic myocarditis is dominating in proportion to the aortic involvement, while in elder children and in youth aortitis is by preference found, maybe complicated with aneurysm, involvement of the orifices of the coronary arteries, or aortic regurgitation.

The cerebral arteries and other peripheral vessels may also be involved by the congenital syphilitic infection. Here one will have to deal with an obliterative endarteriitis, primarily.

In heart syphilis *sensu strictiori* gummas are very rare in children.

Finally, a case is reported of a luic aortic insufficiency in a young woman of 19, with congenital syphilis.

The Wassermann test had been constantly negative, from birth to death. First at the age of 18 she presented cardiac symptoms, the syphilitic ethiology being verified at the post-mortem examination.

A full list of literature is given.

Zusammenfassung.

Angeborene Syphilis kann cardio-vasculäre Veränderungen verursachen, die denjenigen gleichen, die man nach erworbener Lues sieht.

Die Litteratur über diesen Krankheiten wird erwähnt; es geht davon hervor, dass diese Herzleiden viel seltener als diejenigen nach erworbener Syphilis sind.

Bei den Totgeburten und Säuglingen überwiegt die luische Myocarditis im Verhältnisse zu den Aortenerkrankungen, während man im älteren Kindesalter und bei jungen Individuen vorzugsweise die Aortitis findet, vielleicht mit Aneurysma, Coronaraffection oder Insuffizienz kompliziert.

Auch die Hirnarterien und andere periphere Gefäße werden von angeborener Lues befallen. — Es dreht sich hier um eine primäre obliterierende Endarteriitis.

Bei der Herzsypphilis der Kinder sind die Gummiknoten verhältnissmässig selten.

Zum Schluss wird ein Fall von luischer Aorteninsuffizienz bei einem 19-jährigen Mädchen mit angeborener Lues mitgeteilt.

Die Wassermannreaktion war immer negativ geworden; und erst im Alter von 18 Jahren hat die Patientin Herzsymptome verspürt, deren luische Aetiologie durch Sektion bestätigt wurde.

Eine ausführliche Litteraturliste wird beigelegt.

Literature.

- Allbutt, T. C.: Discussion on Visceral Syphilis. — Brit. Med. Journ. II — 1921 — 179. — Almeida T. d': L'aortisme dans l'hérédosyphilis. — Contes rend. Soc. Biol. 99 — 1928 — 962. — Barlow, in Trans. of Path. Soc. of London 28 — 1877 — 287, quoted from Neiman. — Beretervide, E. A. & J. J. Beretervide: Aortitis in Children, Abstr. in Journ. Amer. Med. Ass. 85 — 1925 — 1339. — Biermann: Ueber syphilitische Erkrankungen des arteriellen Gefässsystems und einen Fall von Aortitis und Arteriitis obliterans bei congenitaler Syphilis. — Deut. med. Woch. 1 — 1911 — 1157. — Bronson, E. & G. A. Sutherland: Ruptured Aortic Aneurysm in Childhood Brit. Journ. Child. Dis. 15 — 1918 — 241. — Le Bouteiller, T.: Aneurysm of Aortic Arch. — Amer. Journ. Med. Sc. 125 — 1903 — 778. — Bruhns, C.: Ueber Aortenerkrankungen bei congenitaler Syphilis. — Berl. klin. Woch. 1906 — 217 & 268. — Chiari, H.: Hochgradige Endarteriitis luetica (Heubner) an den Hirnarterien eines 15-monatlichen Mädchens bei sicher konstatierter Lues hereditaria. — Wien. med. Woch. 17 — 1881 — 471. — Mac Culloch, M.: Congenital Syphilis as a Cause of Heart Disease. — Amer. Heart Journ. 6 — 1930 — 136. — Mac Donald, S.: Congenital Syphilitic Mesaortitis associated with acute, yellow Atrophy of the Liver. — Brit. Journ. of Vener. Dis. 8 — 1932 — 263. — Mac Donald, S.: Syphilitic Aortitis in Young Adults with special Reference to a Congenital Ethiology. — Brit. Journ. Vener. dis. 10 — 1933/4 — 183—201. — Fischer, B.: Ueber hereditäre Syphilis des Herzens. — Münch. med. Woch. 15 — 1904. — Gesteira, M.: The Aorta in Congenital Syphilis. — Abst. in Journ. Amer. Med. Ass. 85 — 1925 — 1435. — Givan, T. B.: Heart Disease in Children Due to Congenital Syphilis. Amer. Heart Journ. 6 — 1930 — 132. — Guldager, A.: Cardio-vascular Syphilis af congenit Oprindelse. — Nord. Medicin 16 — 1942 — 3311. — Hahn, L.: Cardiac and Vascular Lesions in Congenital Syphilis. — Brit. Journ. of Childr. Dis. 19—1922 — 208. — Haxthausen, H. & C. Rasch: Syphilis, in Nord. Lærebog i Int. Med., 4. Udgave 1939 — 335. — Haussmann, T.: Ueber die kongenitalluetische Aorteninsuffizienz beim Kind. — Münch. med. Woch. 7 — 1925 — 2093 and 2147. — Heiman, H.: Aneurysm of Ascending Arch in a Boy of 13. — Arch. of Pediatrics 36 — 1919 — 543. — Jadassohn, J.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. — Berlin 1931 — Band XVI — 2

- 194. — Johannsen, N.: Ueber das Vorkommen und die Bedeutung von luetische Myocarditis bei kongenitaler Syphilis. — *Acta Paediatr.* 3 — 1924
- 419. — Junge, W.: Aneurysmabildung auf luischer Grundlage bei einem 19-jährigem Mädchen — *Zeit. für Kreislauff.* 23 — 1931 — 209. —
- Kerl, W.: Ueber Mesaortitis bei kongenitaler Lues. — *Arch. für Derm. u. Syph.* 166 — 1932 — 95. — Klieneberger, C.: Angebore Syphilis; einzig nachweisbare Früherkrankung: grosses Ascendensaneurysma mit vena cava superior-Kompression. — *Deut. Arch. f. klin. Med.* 174 — 1933 — 113. — Koppang: Die luetischen Herzerkrankungen. — *Norsk Mag. f. Laegev.* 83 — 1922 — 65. — Lippmann, A.: Ein Fall von Aortitis auf Basis einer congenitalen Lues. — *Derm. Woch.* 56 — 1913 — 213. — Lucke, B. & M. H. Rea: Studies on Aneurysm. — *Journ. Amer. Med. Ass.* 77 — 1921 — 935. — Martland, H. S.: Syphilis of Aorta and Heart. — *Amer. Heart Journ.* 6 — 1930 — 1. — Matusoff, I. & Paul D. White: The Heart and Blood Vessels in Congenital Syphilis. — *Amer. Journ. Dis. Child.* 34 — 1927 — 390. — Mracek, F.: Die Syphilis des Herzens bei erworbener und ererbter Lues. — *Arch. f. Derm. und Syph.* 25 — 1893 — 279. — Neiman, B. H. & M. B. Marks: Productive Aortitis with multiple Aneurysms in a Child. — *Amer. Journ. Child. Dis.* 59 — 1940 — 571. — Neugebauer, H.: Syphilis hereditaria und Aortenveränderungen. — *Wien. klin. Woch.* 27 — 1914 — 503. — Norris, R. F.: Syphilitic Aortitis in Childhood and Youth. — *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 57 — 1935 — 206. — Paul, F.: Ueber einen Fall von Aneurysma der Bauchaorta auf kongenital-syphilitischer Grundlage. — *Virchow's Arch.* 240 — 1923 — 59. — Previtali, G., G. H. B. Nicholson & D. Moon-Adams: Clinical Heart Findings in Children — *Amer. Heart Journ.* 6 — 1930 — 128. — Rebaudi, S.: Die Aortitis bei congenit-syphilitischen Kindern. — *Monats f. Geburt. u. Gynäkologie* 35 — 1912 — 681. — Rosen, quoted from Jadassohn. —
- Schlesinger, H.: Fortschritte in der Klinik, Prognosenstellung und Therapie der Aortensyphilis. — *Wien. klin. Woch.* 46 — 1933 — 1030. — Schulte, K.: Ueber juvenile Mesaortitis luica. — *Zeits. f. Kreisl.* 22 — 1930 — 753. — Stolkind, E. J.: Hereditary Syphilitic Aortitis. — *Brit. Journ. Child. Dis.* 17 — 1920 — 126. — Thoenes, F.: Ueber »Aortitis luetica neonatorum«. — *Zeits. f. Kinderheilk.* 33 — 1922 — 113. — Thomsen, O.: Patologisk-anatomiske Forandringer i Efterbyrden ved Syphilis. — *Disp. Copenhagen* 1905 — 65. — Veeder, B. S. & P. C. Jeans: Diagnosis and Treatment of Late Hereditary Syphilis. — *Amer. Journ. Dis. Child.* 8 — 1914 — 283. — Warthin, A. S.: Congenital Syphilis of the Heart. — *Amer. Journ. Med. Sc.* 141 — 1911 — 398. — Waterman, N.: Over Aortitis syphilitica. — *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* 1 — 1908 — 11. — Wiesner, R.: Ueber Erkrankung der grossen Gefässe bei Lues congenita. — *Centralbl. f. Pathol.* 16 — 1905 — 822. — Øigaard, A.: Tilfælde af »ren« Aortainsufficiens hos en 16-aarig. — *Dansk Selsk. f. int. Med. Forh. in Ugerskr. f. Læger* 93 — 1931 — 250.

V. Hallberg's peculiar corpuscles in tuberculous material.

By

KAY H. CLAUSEN. (Vejle, Denmark.)

(Submitted for publication November 10, 1943).

In V. Hallberg's contribution published in *Acta Medica Scandinavica*, Vol. 113, file 5, pages 412 to 415, 1943, certain fungus-like corpuscles or »cones» are described and illustrated which are said to have been found in small quantities »in tuberculous sputa and organs, as well as in different tissues from Schaumann's disease.»

It is emphasized, moreover, that these so-called »cones» in tuberculous material »generally occur in association with Koch's bacilli, and cells of the *Reenstierna tuberculosis fungus* of 1912.»

In analyzing sputa for tubercle bacilli one sometimes comes across formations which coincide exactly with Hallberg's description and drawings, but which, on further investigation, prove to be present in tuberculous as well as non-tuberculous material.

In unstained preparations, obtained by bringing ordinary coarse filter-paper in suspension in a drop of water on a new slide, we thus sometimes find coniform corpuscles being of various shapes, usually oblong, verrucose or smooth, and in all cases faintly coloured. The corpuscles have proved to be fungus spores.

There are, too, often ring-shaped markings at their extremities like scars from the places where the spores had once stuck together. (See figs 1 and 2.)

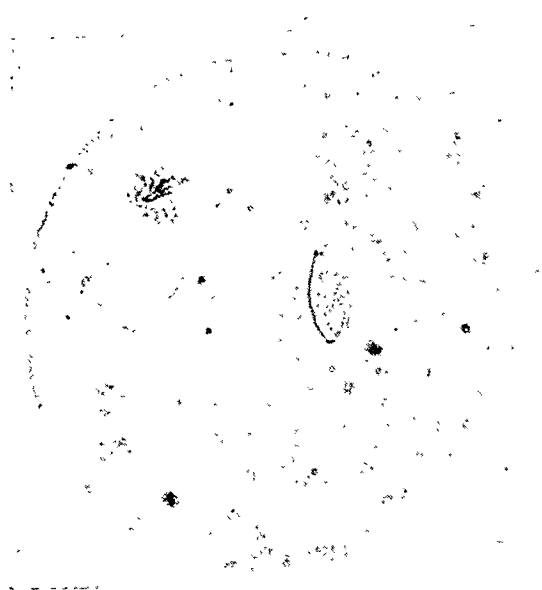


Fig. 1.

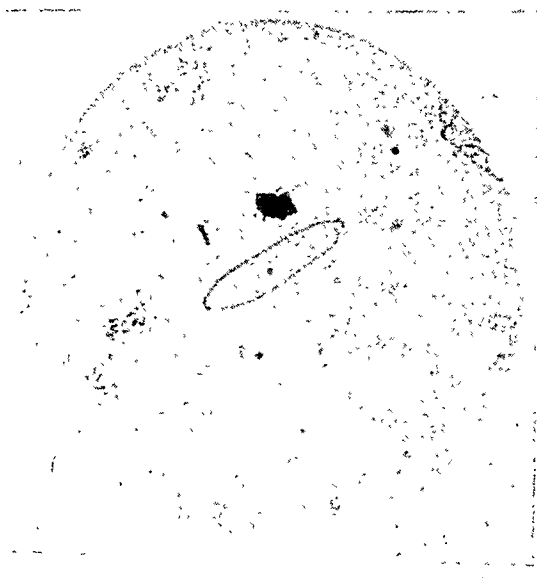


Fig. 2.

Should a slide be left lying about uncovered in the laboratory, a considerable increase in the number of fungus spores will usually be observed after the elapse of some time.

Mr. N. Fabritius Buchwald, M. A., Lecturer at the Plant Pathological Laboratory of the Royal Danish Veterinary and Agricultural High School, has kindly investigated my slides and photographs and has identified the fungus spores as conidia of *Cladosporium herbarum*.

Cladosporium herbarum is a hyphomycetous fungus belonging to the family *Dematiaceaceae* within the Fungi imperfecti.

This fungus is extremely common in nature where, particularly in autumn, it is found as a saprophyte on partly or wholly decayed vegetable matter.

It grows easily on wood or paper-pulp and causes much trouble in paper-mills by causing the discoloration of the pulp. It also appears frequently as a laboratory »weed».

Conidia of *Cladosporium herbarum* may be introduced into our preparations in various ways:

1) The filter-paper so often used in preparing slides, e. g. when staining tubercle bacilli, may contain conidia originating from the paper pulp, though the filter-paper may also have been infected by lying about in the laboratory.

2) Conidia floating in the air may infect the finished slide.

3) The sputum itself may contain conidia of *Cladosporium herbarum*, for we all inhale greater or lesser quantities of these almost omnipresent conidia, and the respiratory tract is thus daily infected by them.

Tuberculous patients, and especially those with cavities, may therefore be expected to house this saprophyte regularly.

On account of the almost universal presence of conidia of *Cladosporium herbarum* it is practically impossible to decide in each case the source of their introduction, but at any rate it may be taken for granted *that they have nothing whatever to do with the tubercle bacillus*.

References.

- Hallberg, V.: Acta Med. Scand. Vol. 113. fasc. 5. 1943. — Buchwald, N. Fabritius: Fungi imperfecti (Deuteromycetes) Kbh. 1939. — Buchwald; N. Fabritius: Personal communication.

Aus dem Physikalisch-Chemischen Institut, Upsala, und dem Tierphysiologischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule, Upsala (Schweden).

Ein Beitrag zur Kenntnis der anaphylaktischen in vitro Reaktion auf Tuberkulin.

Von

ANDERS GRÖNWALL.

(Bei der Redaktion am 10. November 1943 eingegangen).

Im tuberkulösen Organismus treten serologische und pathophysiologische Erscheinungen auf, deren Natur nur teilweise bekannt ist und, deren Wechselbeziehungen immer noch Gegenstand der Diskussion sind. Unter diesen sind in erster Linie die Immunität, die sogen. anaphylaktische und die cutane Tuberkulinreaktion zu nennen. Die Fähigkeit des Organismus mit diesen Erscheinungen zu reagieren setzt eine gewisse sogen. »Reaktionslage« voraus, die sich während der Infektion entwickelt und durch die hierbei produzierten Antigenen Substanzen hervorgerufen wird. Man hat behaupten wollen, dass diese Reaktionsformen einerseits nur verschiedene Ausdrucksformen desselben Phenomens sind und andererseits wiederum, dass sie voneinander vollständig verschiedene Erscheinungen darstellen (1, 2, 3). Es liegt in der Natur der Sache, dass eine derartige Diskussion leicht in einen Streit um Worte ausartet, wenn es an klaren Definitionen als Voraussetzung für dieselbe mangelt. Die Natur dieser Reaktionsformen ist natürlich nicht a priori identisch, weil beide bei einem so komplizierten pathologischen Verlauf wie die tuberkulöse Infektion vorkommen, und weil sie mit Tuberkulin ausgelöst werden können. Man kann wiederum nicht davon absehen, dass ein und

dasselbe serologische Grundphenomen durch verschiedene klinische Erscheinungen oder verschiedene serologische Reaktionen zum Ausdruck kommen kann. Wir wollen hier nicht auf die Immunität eingehen, sondern uns auf die Frage um die Beziehungen und die eventuelle Identität der beiden übrigen Erscheinungen beschränken.

Die Bedingungen für die Entstehung der »Reaktionslage« sind in den beiden Fällen nicht gleich. Dennoch kann man die anaphylaktische Reaktionslage mit Tuberkulin allein hervorrufen. Aber die Fähigkeit des Organismus, mit positiver Tuberkulinreaktion anzusprechen, wird auch durch andere Bestandteile der Bakterien beeinflusst. Für die Auslösung der Reaktionen sind die Bedingungen dagegen gleichartiger. Sie können nämlich in beiden Fällen durch Tuberkulin ausgelöst werden. Diese Tatsache berechtigt uns hingegen nicht zur Annahme, dass die Tuberkulinmolekel ein für die Auslösung beider Reaktionen gemeinsames Hapten ist. Das Tuberkulin ist eine nicht einheitliche und chemisch schwer definierbare Substanz. Es gibt eine ganze Reihe verschiedener Tuberkulinpräparate, die sich durch ihre Zusammensetzung voneinander unterscheiden. Mit Ausnahme eines Präparates sind alle Mischungen von Polypeptiden, Proteinstoffen, Polysacchariden und Nukleinsäuren. Dass solche Präparate verschiedene Reaktionen geben können, ist nicht ausgeschlossen.

Eine Sonderstellung nehmen die von Seibert dargestellten Präparate PPD (10) und Standard PPD (11) ein. Das letztere dürfte das reinste der bisher näher beschriebenen Präparate sein. Es enthält nur kleine Mengen von Nukleinsäure und Polysacchariden. Bei Ultrazentrifugierung erweist es sich als verhältnismässig homogen. Die Elektrophoresediagramme zeigen wenigstens zwei Fraktionen.

Da man es, wie in diesem Falle, mit makromolekularen Proteinstoffen zu tun hat, deren Struktur nicht im Einzelnen bekannt ist, und die wahrscheinlich über mehrere reaktive Gruppen verfügen, wird die Frage weiterhin kompliziert. Man muss nämlich damit rechnen, dass verschiedene Erscheinungen oder Arten der Reaktion von verschiedenen Teilen der Makromolekel ausgelöst werden können.

Im folgenden befassen wir uns mit drei verschiedenen Tuberkulinpräparaten und deren Fähigkeit, die anaphylaktische Kon-

traktion am Uterus tuberkulöser Meerschweinchen auszulösen. Die Präparate sind Tuberkulin nach Schubert (9) und PPD und Standard PPD nach Seibert. Das erstere erhält man durch Tanninfällung des Kulturmediums, und die beiden letzteren werden mit Alttuberkulin als Ausgangsmaterial dargestellt. Durch Versuche mit diesen, hinsichtlich ihrer Zusammensetzung und Präparation verschiedenen Substanzen, sind Resultate erhalten worden, die geeignet sind, eine gewisse Aufklärung über die oben erwähnten Probleme zu geben.

Experimenteller Teil.

Das Tiermaterial bestand aus virginellen Meerschweinchen, 250—300 g schwer. Sie wurden 4—5 Wochen vor der Untersuchung durch intraperitoneale Injektion von 0.1 mg virulenten humanen Tuberkelbazillen infiziert.

Die Tuberkulinpräparate waren PPD und Standard PPD nach Seibert und Tuberkulin nach Schubert. Dr. F. B. Seibert hat die PPD-Präparate Prof. A. Tiselius zur Verfügung gestellt. Von dem Tuberkulin nach Schubert wurden drei verschiedene Präparationen verwendet. Die eine wurde von Dr. P. Kallós zur Verfügung gestellt und die beiden anderen vom Verf. dargestellt. Die Versuchsanordnung für die Schultz-Dale-Versuche war dieselbe, wie sie von Trendelenburg (14) beschrieben ist. Das Uterushorn wurde in einem Behälter mit 100 ml Ringerlösung aufmontiert.

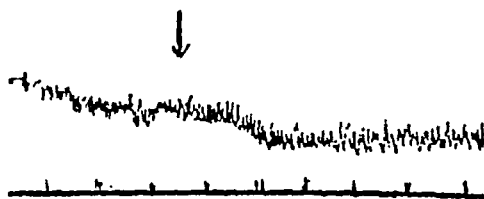


Fig. 1.

Beim Pfeil 6 mm PPD.

Zeitmarkierung jede fünfte Minute.

In den Versuchen mit den PPD-Präparaten wurde die Dosis bis herauf zu 30 mg gesteigert, ohne dass eine Kontraktion zu registrieren war (Fig. 1). In den Versuchen mit Schuberttuberkulin war die höchste Dosis 25 mg und die geringste 5 mg. In

sämtlichen Fällen wurde die Kontraktion erhalten (Fig. 2). In einer Versuchsreihe wurden zuerst 10 mg PPD mit negativem Resultat gegeben und dann nach 5—10 Minuten 10 mg Schubert-tuberkulin, das in sämtlichen Fällen mehr oder weniger deutliche Kontraktionen hervorrief (Fig. 3—5). In den beiden ersten

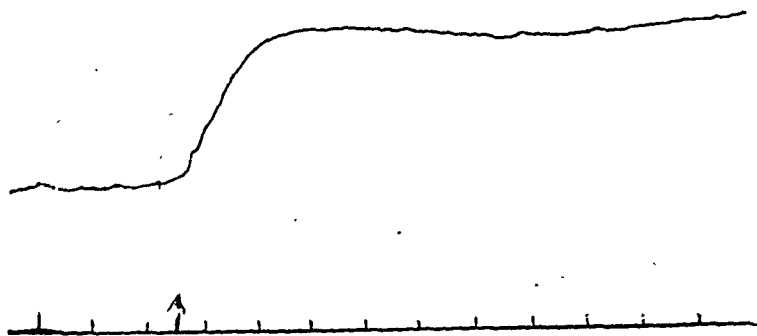


Fig. 2.

Beim Pfeil 10 mg Tuberkulin nach Schubert.
Zeitmarkierung jede fünfte Minute.

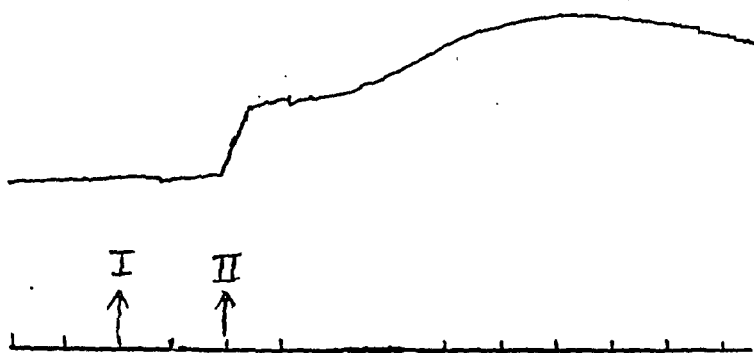


Fig. 3.

Bei I 10 mg Standard PPD.
Bei II 10 mg Tuberkulin nach Schubert.
Zeitmarkierung jede fünfte Minute.

Versuchsreihen wurden zwölf und in den letzten sechs Versuche ausgeführt.

Resultate und Diskussion.

Soweit man in der z. Z. in Schweden zugänglichen Literatur finden kann, sind die hier beschriebenen Versuche mit PPD und Standard PPD früher nicht ausgeführt worden. Die Versuche mit Tuberkulin nach Schubert bestätigen die früheren Untersuchungen, die mit diesem und anderen Präparaten (TPT und TPA) vorgenommen worden sind, indem das Präparat anaphylak-

tische Kontraktionen der Uterusmuskulatur tuberkulöser Meer-schweinchen im Schultz-Dale-Versuch hervorrief (Fig. 2). Die Versuche mit PPD und Standard PPD ergaben in dieser Hinsicht dasselbe negative Resultat (Fig. 1). In Versuchen, wo zuerst PPD mit negativem Resultat zugeführt wurde, konnte die Kontraktion später mit Schuberts Tuberkulin ausgelöst werden (Fig. 3–5). Die Kontraktion war dann geringer und verzögert.

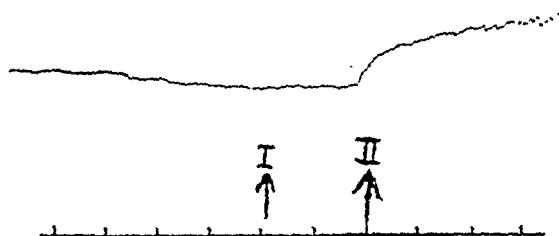


Fig. 4.

Bei I 10 mg PPD.

Bei II 10 mg Tuberkulin nach Schubert.

Zeitmarkierung jede fünfte Minute.

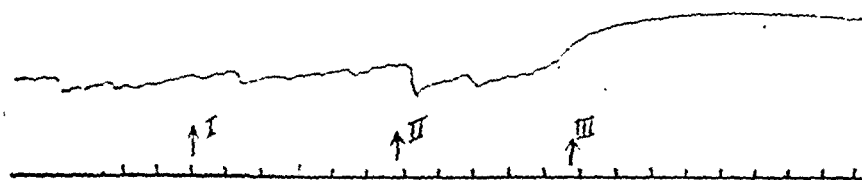


Fig. 5.

Bei I und II 10 mg Standard PPD.

Bei III 10 mg Tuberkulin nach Schubert.

Zeitmarkierung jede fünfte Minute.

Für eine Diskussion dieser teilweise einander widersprechenden Resultate ist ein Vergleich der hier und in anderen Versuchen verwendeten Präparate notwendig. Mit Rücksicht auf die Art ihrer Darstellung sind diese zu zwei Gruppen zu rechnen. Unter die eine fällt u. a. Seiberts TPA und TPT, Schuberts Tuberkulin und Kallós β -Tuberkulin (5) und unter die andere u. a. Alttuberkulin, sowie Seiberts PPD und Standard PPD. Die Präparate der ersteren Gruppe sind direkt aus dem Kulturmedium mit Eiweissfällungsmitteln wie Ammonsulfat, Trichloressigsäure, Tannin und Alkohol-Aether ausgefällt. Für die Präparate der letzteren Gruppe ist die Wärmebehandlung des Alttuberkulins gemeinsam. PPD und Standard PPD sind nämlich aus Alttuberkulin dargestellt.

Mit den Präparaten der ersteren Gruppe kann man die anaphylaktische Kontraktion im Schultz-Dale-Versuch auslösen (4, 5, 6, 7, 8). Früheren Untersuchungen gemäss lässt sich diese Reaktion mit Alttuberkulin nicht auslösen, und nach den hier vorgelegten Untersuchungen ist es auch mit den PPD-Präparaten unmöglich. Mit Rücksicht auf die Auslösung der cutanen Tuberkulinreaktion sind dagegen sämtliche Präparate aktiv.

Man kann nicht ohne weiteres darauf schliessen, dass eine Reaktion, die mit Alttuberkulin nicht ausgelöst werden kann, auch mit PPD nicht hervorzurufen ist. Bei der Darstellung des Alttuberkulins fällt man nämlich gewöhnlich die Substanz aus einem Kulturmedium von Glycerinbouillon aus. Bei der Darstellung des PPD wird dagegen von einem synthetischen Kulturmedium ausgegangen. Schon hierdurch wird der Reinheitsgrad des Endproduktes stark beeinflusst. 1 ml Alttuberkulin enthält 300 mg organisches und anorganisches Material, wovon nur 10 mg spezifisch aktiv sind. Standard PPD enthält, wie schon hervorgehoben, nur Spuren von Verunreinigungen.

Mit unseren heutigen Kenntnissen der Chemie des Tuberkulins ist es nicht mit Sicherheit zu entscheiden, worauf dieser Unterschied zurückzuführen ist. Möglich ist, dass die anaphylaktische Muskelkontraktion durch eine Verunreinigung hervorgerufen wird. Eine andere Möglichkeit ist, dass verschiedene Teile der Tuberkulinmolekel Haptene sind, die beide Reaktionen auslösen. Das Hapten, welches die anaphylaktische Reaktion auslöst, sei also durch die Wärmebehandlung bei der Präparation des Alttuberkulins zerstört oder abgeschwächt worden. Sie hat mit grösster Wahrscheinlichkeit eine gewisse Denaturierung zur Folge. Das Hapten, welches die Cutanreaktion auslöst, sei hiervon unberührt geblieben, was gut mit der Tatsache übereinstimmt, dass diese Fähigkeit durch physikalische Eingriffe schwerlich abzuschwächen ist. In einer neueren Arbeit weist Seibert (13) einen chemischen Unterschied zwischen den beiden Gruppen von Präparaten nach und liefert hiemit eine Stütze für die letztere Auffassung. Die nicht wärmebehandelten Präparate enthalten überwiegend Molekeln mit einem Molekulargewicht von 32000 und die wärmebehandelten kleinere Molekeln mit einem Molekulargewicht von 6000, 9000 und 16000. Diese letzteren, die auch weniger löslich sind, scheinen Denaturierungsprodukte der grösseren zu sein.

Auch die Verhältnisse bei der Auslösung des tödlichen Tuberkulinchoks am Meerschweinchen lassen einen Unterschied wahrnehmen. Dieser ist zwar ein Gradunterschied, weist aber in dieselbe Richtung, wie die Versuchsergebnisse am isolierten Organ. Schubert (9) gibt für zwei seiner Präparate die geringste tödliche Dosis zu 0.16 bzw. 0.07 mg an. Seibert (11) teilt für das Standard PPD mit, dass in einem Versuch zwei von sechs Tieren innerhalb 24 Stunden nach Injektion von 0.5 mg eingingen. In einem anderen Versuch ging eines von drei Tieren nach Injektion von 1.0 mg ein.

Seibert (11, 12, 13) fand, dass die Präparate TPA und TPT starke antigene Eigenschaften besitzen, was sie veranlasste bei der Präparation von PPD von Alttuberkulin auszugehen, um möglicherweise ein Präparat mit weniger ausgeprägten antigenen Eigenschaften zu erhalten. Sie fand auch, dass PPD mit Antiserum kein Präzipitat bildete, auch gab es nicht Arthus Reaktion. Die hier mitgeteilten Resultate scheinen mit den früheren Beobachtungen Seiberts wohl überein zu stimmen.

In einigen Versuchen wurde nach vorhergehender Zufuhr von PPD ein schwacher und verzögerter Effekt des Schuberttuberkulins beobachtet. Fig. 4 und 5 veranschaulichen zwei solcher Versuche. Im letzteren Falle behielt das Uteruspräparat nach Zusatz von PPD die Spontankontraktionen bei, aber das Schuberttuberkulin hob sie auf und gab eine geringe, doch deutliche Kontraktion. Ein eingehendes Studium dieser Beobachtung war z. Z. nicht durchführbar wegen begrenzten Vorrats an PPD-Präparaten. Wahrscheinlich ist jedoch immerhin, dass diese Präparate eine gewisse Desensibilisierung verursachen, obwohl sie keine anaphylaktische Kontraktion auslösen. Hierdurch kommt der Effekt des Schuberttuberkulins weniger deutlich zum Ausdruck.

Zusammenfassung.

Die Tuberkulinpräparate PPD und Standard PPD nach Seibert sind nicht fähig im Schultz-Dale-Versuch die anaphylaktische Kontraktion der Uterusmuskulatur von tuberkulösen Meerschweinchen auszulösen. Die Reaktion kann dagegen mit Tuberkulin nach Schubert und gewissen anderen Tuberkulinpräparaten hervorgerufen werden. Die Ursachen für diese Abweichungen werden diskutiert.

Der Verf. dankt Professor A. Tiselius für Ratschläge und Diskussion sowie für die Überlassung der Tuberkulinpräparate. Den Professoren T. Svedberg, A. Westerlund und J. Reenstierna danke ich für ihr wohlwollendes Interesse und für die zur Verfügung gestellte experimentelle Ausrüstung.

Die Untersuchung ist mit finanzieller Unterstützung von »Svenska Nationalföreningen mot Tuberkulos« ausgeführt.

Literatur.

1. Birkhaug, K.: Acta med. scand. CIX, 250, 1941. — 2. Birkhaug, K.: Acta med. scand. CXII, 5, 393, 1942. — 3. Corper, H. J., Cohen, M. L. und Damerow, H. P.: Am. Journ. clin. Path. 10, 361, 1940. — 4. Gleber, F. W.: Schultz-Dale-Versuche an tuberkulösen Meerschweinchen Diss. 1940 Freiburg. — 5. Kallós, P. und Nathan, E.: Acta med. scand. 83, 130, 165, 169, 1934. — 6. Lewis, J. H.: Journ. of. inf. diseases 51, 519, 1932. — 7. Lewis, J. H. und Seibert, F. B.: J. of. Immunol. 20, 201, 1931. — 8. Reichele, H. S. und Goldblatt, H.: Am. Rev. of Tuberc. 27, 291, 1933. — 9. Schubert, H.: Zeitschr. Physiol. Chem. 266, 225, 1940. — 10. Seibert, F. B.: Am. Rev. Tuberc. Suppl. XXX, 707, 1935. — 11. Seibert, F. B.: Am. Rev. Tuberc. XLIV, 1, 1941. — 12. Seibert, F. B.: Am. Rev. Tuberc. XLIV, 9, 1941. — 13. Seibert, F. B. und Nelson, J. W.: J. Am. Chem. Soc. 65, 272, 1942. — 14. Trendelenburg, P.: Abderhaldens Handbuch Abt. V, Teil 3 B s. 347.
-

(From the Department of Pharmacology, University of Copenhagen.
Chief: Professor Knud Møller M. D.)

Studies on Gastric Pain.

The Response of the Stomach Arteries to the Action of
Adrenaline on the Gastric Mucosa.

By

GEORG C. BRUN.

(Submitted for publication November 25, 1943).

In a previous work (1942) it was shown that administration of 2—3 mg adrenaline in 4—6 ml 35 % alcohol to patients suffering from ulcer in most cases gave rise to dyspeptic symptoms which as a rule closely resembled the patients' spontaneous attacks of cardialgia. The pain might become very intense irrespectively of whether there were hunger contractions at the same time or the stomach was entirely quiescent. Incidentally the adrenaline has an inhibitory effect on the motility of the stomach.

If the stomach was observed through a gastroscope simultaneously with the injection of some millilitres of an alcoholic solution of adrenaline, pale stripes could be observed corresponding to the area with which the adrenaline solution had been in contact. In other words, a limited anemia of the mucosa arose in connection with the subjective dyspeptic symptoms.

If adrenaline in 35 % alcohol was administered by mouth to healthy individuals in the same doses as to the ulcer patients (1943) a sensation of hunger might ensue; in some of them it would be stronger than they ever remembered to have felt it before. At the same time there was as a rule some suction in the epigastrium.

In other healthy persons there only occurred dyspeptic symptoms just as in the ulcer patients. The addition of nupercaine (percaïnum »Ciba») to the adrenaline solution, which gave the solution a strong locally anesthetising effect, did not change the picture. The dyspepsia or hunger still set in and, as far as could be judged, with undiminished intensity. The sensation of pain or hunger must therefore have issued from areas of the stomach wall which had not been affected by the adrenaline-nupercaine solution.

Of possibilities of connection between the adrenaline-nupercaine-affected mucosa and the deeper-lying parts of the gastric wall from which the nervous impulses must be supposed to issue, only that could presumably come into question which was conditioned by the vessels. As the adrenaline caused a vasoconstriction in the mucosa there must be a retroaction on the arteries which carried blood to the contracted capillaries and arterioles. Even though it must be supposed that the blood was shunted off the anemic area through collaterals, the circumstance that the pulse wave was sent back from the blocked area would probably cause the arteries to become more dilated here during systole than they would if the passage had been free.

By compressing the brachial artery it has thus been shown (Buchthal and Warburg, 1943) that proximally to the place of constriction there occurred a rise in the mean blood pressure of 10—15 %, as well as an increase in amplitude of 15 %. This must be equivalent to an increased dilatation of the artery. — In investigations on the reactions of the pia vessels Fog¹ observed that the blocking of capillaries with air bubbles caused a pronounced dilatation of the small arteries proximally to the blocked capillaries.

From the above-mentioned observations and considerations it seemed likely that vascular phenomena played a role in releasing the sensation of hunger and cardialgia, a dilatation of the arteries possibly in connection with an increase in pulse amplitude being conceivable as the adequate impulse for the pain- and hunger-percipient nerves.

In order, if possible, to throw more light on this hypothesis a series of experiments were made on animals in which the diameter of the gastric arteries was measured following injection of adrenaline solutions into the lumen of the stomach.

¹ Personal communication to the author from Professor Mogens Fog.

Experimental Procedure and General Considerations.

Technique.

The essential condition for obtaining useful results in the measurement of arteries was that the measured artery and the surrounding viscera should be at body temperature and were kept constantly humid. After it had proved impossible to comply with this condition by leading a warm Ringer solution over the place to be measured, a modification of the classic method for direct observation of the peristaltic movements was adopted, consisting in opening the abdomen after placing the animal in a warm physiological saline solution (Braam Houckgeest, 1872).

Since such a procedure, as far as I know, has not previously been used in connection with measurements of arteries, and since it must also be possible to use it if it is found desirable to measure the reaction of the abdominal arteries to other influences than those studied in the present work, the technique will be described at length.

The experiments were made on adult rats both males and nonpregnant females. The weight of the animals varied from 200 to 400 g; most frequently it was 250—300 g.

After 20—24 hours' fasting the rat was anesthetised with urethane, 0.6 ml of a 25 % solution of urethane per 100 g of animal being injected subcutaneously, that is to say, 1.5 mg urethane per gram. In some few instances anesthetising with alurate-chloralose-urethane was employed, just as it was occasionally necessary to administer some more urethane in the course of the experiment if the rat became restless. Anesthesia with urethane proved the most suitable for the experiments.

About 2 hours after the injection of the urethane the rat was fastened to a small operation table and this was sunk into a rectangular casserole containing Ringer solution (without glucose) about 38° warm, in such a way that only the head and neck of the animal projected from the solution. The head was retained in this position by means of a couple of sutures in front of the maxillary angles which were fixed to a small elevation at the head end of the operation table.

The casserole with the operation table was again placed in a water thermostat, the temperature of which was so regulated that the temperature of the Ringer solution in all the experiments kept near 38°, the fluctuations only quite exceptionally ranging beyond the interval 37.5° to 38.5°.

Then the abdomen was opened upwards over a length of 1—1.5 cm by cutting open in the midline. The stomach was pulled forward by means

of a rubber-coated pincette and fixed to a small «operation table» consisting of a slab of cork which could be pushed in over the abdomen of the rat. The fixation was performed by means of a porcupine quill which was carried down through the outermost layer of the stomach wall on the greater curvature and a little to the left of the attachment of the mesentery. The gastric mesentery along the greater curvature was spread out over the cork slab and fixed by means of a small oblong slightly curved lead plate coated with rubber or a glass rod of the same form, or it might be 2—3 porcupine quills. Finally, to prevent the respiratory movements from exercising a rhythmic pull on the stomach a support in the form of a thick short rubber- or cotton-coated wooden spatula was placed against the side of the lesser curvature.

Small arteries coming from the mesentery and running into the stomach at right angles to the greater curvature were now plainly to be seen. In the mesentery itself, parallel to the greater curvature larger arteries took their course. These could not as a rule be observed directly as they were hidden by the fat of the mesentery.

The arteries were observed through a Leitz «Ultrapak» microscope with direkt illumination of the objective, the magnification being about 52. The diameter of the vessel was measured by means of the screw ocular micrometer devised by Fog (1934), in which two thin cover glasses could be shifted in relation to each other by means of a «sledge» carried by a graded wheel. The circumference of the wheel was exactly 100 mm. On each of the glasses was engraved a very fine line. From the degrees on the wheel the distance of the lines from each other could be read directly; the two movable lines could by small rotations of the ocular be made to stand completely parallel to the vessel under observation, and then be shifted just so much from each other as corresponded to the diameter of the vessel. After each adjustment the diameter was read on the scale of the wheel and was noted down. As a rule at least 1 measurement per minute was made during that part of the experiment in which the variations were most marked.

The ocular micrometer was standardised by means of a Zeiss object micrometer. 100 mm on the wheel of the ocular micrometer was found to be 100 μ . All results of the measurements are given directly in μ .

As the two lines in the ocular micrometer were relatively thick with somewhat uneven contours this gave rise to small differences in the results of the measurements according to what place in the course of the two lines across the field of vision the measurement was made. On measuring the same distance on the object micrometer in various places in the field of vision differences were found of up to 10 μ . As it was not possible to measure the different arteries in the same place in the field of vision, the diameters indicated in the experiments are therefore beset with an error of up to $\pm 5 \mu$.

In measuring the individual arteries it was, however, practically always possible to use the same place within the field of vision so that in estimating the certainty with which the variations in the diameters of

the individual arteries can be given, only the accuracy with which the adjustment could be made in one and the same place in the field of vision need be taken into account. Under such conditions Fog (1934) assumed an accuracy of $\pm 2 \mu$ in animal experiments in which he measured pia arteries. Porsaa (1941) who used the same microscope to measure vessels in the retina assumed an accuracy of $\pm 3 \mu$. As in many cases the arteries in my experiments did not lie quite still my measurements were less accurate. The measurement of the small arteries on the stomach wall with a diameter of about 100μ could, however, as a rule be made with considerable accuracy, and as far as could be estimated with a certainty of $\pm 5 \mu$. For the larger arteries in the mesentery; of about 200μ or more, the accuracy was now and again less. Variations exceeding $\pm 5-7 \mu$ must, however, no doubt be regarded as real.

In the first place the small arteries at the transition between the mesentery and the greater curvature of the stomach were looked for. If one of these was clearly marked with sharp contours this was chosen and was as a rule measured just at the transition to or a little way in on the stomach wall. If none of the small arteries was distinct or perhaps was partly covered by the accompanying veins, which was of'en the case, recourse was had to one of the somewhat larger arteries out in the mesentery, as a rule the main artery running parallel to the greater curvature at a distance of some millimetres from it. Here the artery had to be carefully detached. First the mesentery over it was torn by two fine anatomical pincettes and then the artery was freed from fatty tissue adhering to the wall by careful rubbing with a small wooden stick pointed like a spatula. When the contours showed distinctly, the measurements could be made.

The State of Contraction of the Arteries at the Beginning of the Experiment.

Immediately after the preparation the arteries were for the most part much dilated. This applied without exception to arteries not cleaned, while the cleaning often caused an immediate moderate contraction of the artery which then in a short time was followed by a strong dilatation.

Before the experiment was commenced the artery selected for measurement had to contract considerably. It is a matter of course that it was not possible to experiment on how far action on the gastric mucosa would involve dilatation of the arteries if these were already dilated. Several experiments had to be given up because the above-mentioned condition was not present, and I have considered it justifiable to disregard in my conclusions nega-

tive results of such experiments in which the diameter of the artery was not distinctly reduced in the time after the preparation.

For the arteries not cleaned the contraction as a rule took place fairly rapidly that is to say, in the course of 5—10 minutes. The cleaned arteries were often long in diminishing their diameter, several hours might pass before it happened, and not rarely it did not happen at all.

Rhythmic oscillations of the arteries.

The measurement of the diameter of an artery might be rendered difficult by the fact that it did not lie still.

The variation in diameter resulting from the pulse amplitude was not, however, of any significance, it was very small and often its presence was only just perceptible. Following a dilatation of the artery a moderate increase in amplitude as a rule occurred, though the measurement was not for that reason rendered noticeably difficult.

What was inconvenient was a rhythmic movement of a larger piece of the artery synchronously with and resulting from the pulsation. The looser the artery lay in the mesentery the larger was this movement. The oscillation could indeed be done away with or considerably reduced by stretching that part of the mesentery through which the artery ran, but as a rule this involved the disadvantage that the artery was dilated and then did not spontaneously contract again.

The rhythmic movements of the artery were most pronounced just after the preparation; they only asserted themselves for those arteries which were situated in the mesentery, and did not occur in the small arteries on the stomach wall itself. In most cases the rhythmic oscillations ceased in the course of a shorter or longer time or were so much reduced that measurements could be made. If the oscillations were not essentially reduced after a couple of hours, they could not be expected to cease. The experiment then had to be given up or another artery chosen.

The significance of the gastric peristalsis.

A vigorous gastric peristalsis might interfere a good deal with the measurements. About every half minute the peristaltic wave

would cause the artery to be removed from the field of vision and then slowly come within it again. As a rule, however, the measurements could be made in the short periods of rest, and often peristalsis ceased spontaneously after a shorter or longer time. In many cases there was no peristalsis at all in the experimental period. — The contractions of the stomach were exceptionally accompanied by smaller variations in the diameter of the arteries (see fig. 4).

The Injection of the Solution into the Lumen of the Stomach.

In order that the substance whose effect it was desired to investigate might come in contact with the capillary area of the mucosa which was in the most direct connection with the measured artery, a thin cannula was introduced into the wall of the stomach in all the experiments. This was connected to a thin rubber tube which could again be fastened to a syringe containing the solution whose effect was to be tested.

The introduction of the cannula into the stomach in the great majority of cases caused a quickly occurring, as a rule rather brief, dilatation of the artery (see fig. 1). Such a brief dilatation was also observed if the stomach was pulled a little or after other manipulations of the preparation. Only exceptionally did the dilatation persist after the introduction of the cannula; in that case one might make the artery contract again by removing the cannula and introducing it in another place. If this did not happen the experiment had to be given up.

A typical dilatation reaction following the introduction of the cannula with rapidly succeeding contraction to the previous diameter of the artery was regarded as a sure criterion that the experimental conditions were favourable.

The Injected Amounts of Adrenaline.

The injected amount of solution was 0.05 to 0.1 ml. In experiment 28, however, it was 0.15 ml, a negligible amount compared with the capacity of the rat's stomach which will easily hold 3 ml.

It was endeavoured to inject quite small amounts of adrenaline so as to avoid as far as possible a resorptive effect which must be supposed to counteract a dilatation of the artery. The adrena-

STUDIES ON GASTRIC PAIN.

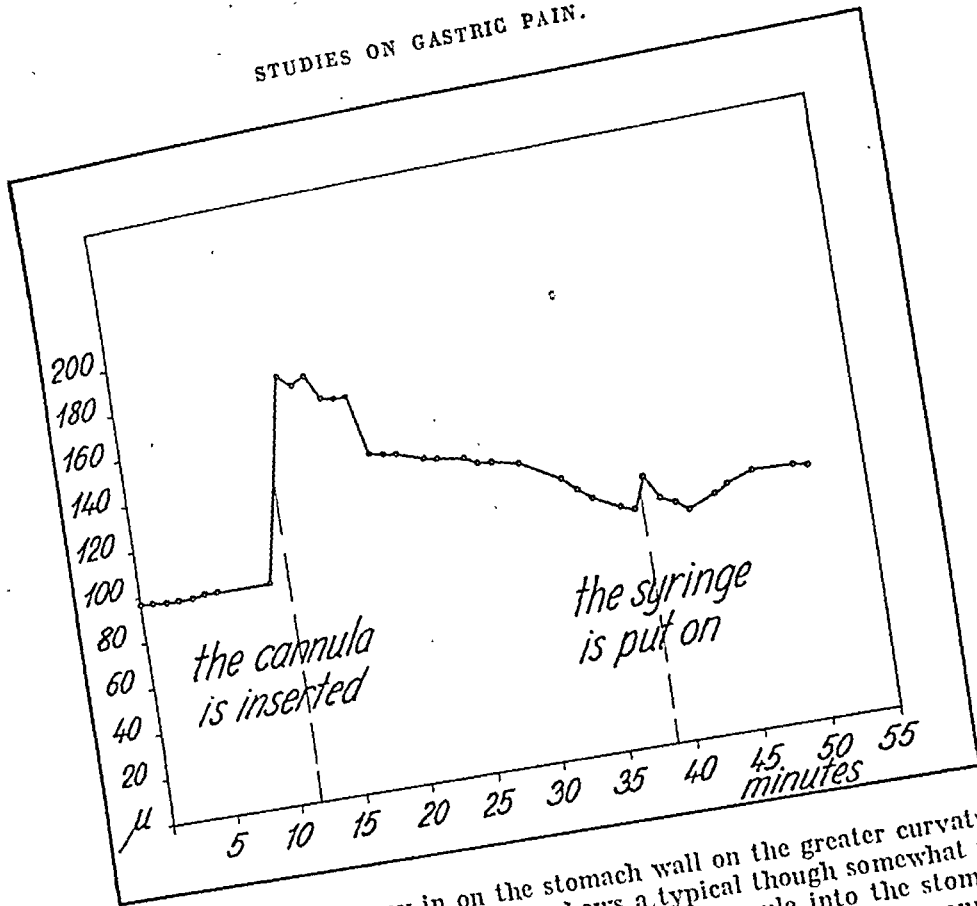


Fig. 1. Artery a little way in on the stomach wall on the greater curvature. No cleaning of the artery. The curve shows a typical though somewhat protracted reaction following the introduction of the cannula into the stomach. Also a slight effect as a result of the fastening of the syringe to the cannula.

line concentration was at most $\frac{1}{2}\text{‰}$ and at least $\frac{1}{10}\text{‰}$. The amounts of adrenaline injected varied from $\frac{1}{20}$ to $\frac{1}{200}$ mg.

In several cases adrenaline was injected both two and three times. The reactions given in the tables are in those cases the highest that were observed.

The Diameter of the Artery before the Injection of Adrenaline.

In order to be able to establish as exactly as possible the average diameter of an artery before the injection of adrenaline, it was observed for some length of time after the preparation. When the artery was deemed sufficiently contracted and the diameter was keeping fairly constant the average diameter was calculated on the basis of measurements in this latter period, which was called the *pre-period*. Its length was at least 15 minutes, unless the same low and relatively constant diameter had been observed

over a prolonged period at an earlier juncture of the experiment, perhaps following an injection of the solvent alone. In that case the pre-period was occasionally shortened to 6—9 minutes.

Control Injection of the Solvent.

It turned out after some time that an injection into the stomach of the solvent alone might exceptionally produce a pronounced brief dilatation of the artery. This has been observed after administration of ordinary tap-water (see fig. 12) as well as 35 % alcohol (see fig. 10), whereas no sure response on the part of the artery was demonstrated after injection of a 0.9 % saline solution or Ringer solution alone.

In order to settle whether a possible effect was due to the adrenaline or to the solvent it was therefore necessary either to keep to a 0.9 % saline solution as a solvent or by means of a preliminary experiment with injection of water or 35 % alcohol alone to ascertain that the solvent in question did not in itself produce the reaction. Only in about half the cases was this condition fulfilled. The rest of the experiments therefore only allow of an estimation of the frequency with which the response occurred, and say nothing about which of the components in the injected fluid was responsible for the effect, even though it is indeed likely that in the majority of cases the adrenaline was either the sole determining factor or the contributory cause.

The Permeability of the Gastric Mucosa.

The condition essential to the action of the adrenaline was that it should penetrate into the mucosa and this again depended amongst other things on the solvent.

In experiments with the administration of adrenaline to ulcer patients it turned out that with an aqueous solution of adrenaline it was not nearly so easy to produce dyspeptic symptoms as with a solution of adrenaline in 35 % alcohol (1942). This can probably only be explained as a result of the more rapid and deeper penetration into the mucosa of the alcoholic solution. In the experiments on rats it was in the same way demonstrated that the solvent was of great importance for the occurrence of the arterial response,

for in some cases when the administration of an aqueous solution of adrenaline had produced no effect, a response was elicited following a succeeding injection of the same or a smaller amount of adrenaline in 35 % alcohol.

It must follow from this that among the solvents used in this series of experiments it could only be assumed that 35 % alcohol would always pass into the mucosa, which indeed agrees with what is known about the permeability of the gastric mucosa — and that a failure of the reaction when only ordinary water or a physiological saline solution was used as a solvent did not warrant the conclusion that adrenaline was without effect.

The explanation of the fact that a typical effect was often observed when the adrenaline was dissolved in water or even in a 0.9 % saline solution must be that the mucosa was especially permeable probably as a result of the influence of bile, which is able to increase the permeability to such a degree that both water and salt are largely resorbed from the stomach (Starkenstein 1938, p. 20); and an action of bile would be very likely after the pulling out and preparation of the stomach.

The Stomach Content during the Experiments.

The fasting period of about 24 hours introduced before the experiment was as a rule sufficient to secure the emptiness of the stomach. This was not always the case, however, though it was not necessary to give up the experiment for that reason. A more or less full stomach, however, presented the difficulty that it might be necessary to use higher concentrations of adrenaline to elicit a response.

But even if the stomach was empty at the beginning of the experiment the solvent, chiefly 35 % alcohol, would now and then stimulate the secretion of the stomach so much that the adrenaline solution which was then injected became much diluted and only produced a slight effect. The reaction would then occur after a renewed injection of a larger dose (see fig. 7). In order to avoid this element of uncertainty, in several cases when the content of the stomach seemed to be rather large, as much stomach secretion as possible was sucked up before the injection of adrenaline.

Table 1.

Injection of adrenaline in a 0.9 % NaCl-solution.

No. of experiment	Average diameter before injection expressed in μ	Maximal diameter expressed in μ	Increase in diameter expressed in μ	Time interval between injection and max. diam. in minutes	Injected amount of adrenaline in mg
1	89	133	44	2	0.01
2*	109	136	27	5	0.015
3	159	181	22	26	0.025
4*	212	283	71	4	0.005

Table 2.

Injection of adrenaline dissolved in water.

5*	81	154	73	4	0.025
6	88	142	54	2	0.025
7*	93	116	23	23	0.05
8*	94	119	25	5	0.005
9	97	141	44	2	0.05
10	109	149	40	7	0.025
11*	111	162	51	3	0.025
12*	134	151	17	33	0.05
13	189	219	30	17	0.05
14*	198	251	53	26	0.05
15	199	217	18	2	0.025

Table 3.

Injection of adrenaline dissolved in 35 % alcohol.

16	96	146	50	3	0.005
17	162	174	12	14	0.025
18	169	201	32	2	0.005
19-	245	373	128	2	0.01
20*	257	301	44	3	0.01
21	265	311	46	6	0.02
22	275	318	43	17	0.025
23	287	311	24	3	0.035

Table 4.

Injection of adrenaline in 35 % alcohol with 2 % nupercaine added.

24*	124	193	69	3	0.01
25	264	295	31	10	0.03
26	264	287	23	4	0.05
27	269	304	35	20	0.02
28*	300	359	59	4	0.045

Experimental Results.

In all, 38 experiments were made, with injection of adrenaline or adrenaline and nupercaine.

11 of these experiments, figs. 2—11 and fig. 13, are reproduced as graphs; they are for the most part those in which the control injection of the solvent caused no reaction or only produced a comparatively slight response.

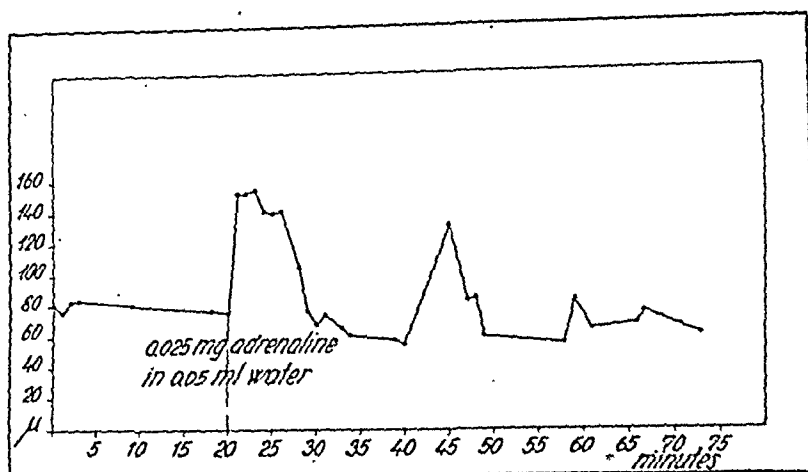


Fig. 2. Experiment 5. Artery on the stomach wall near the edge of the greater curvature and in the vicinity of the pylorus. No cleaning of the artery. In a preliminary experiment not shown in the figure no reaction occurred after injection of 0.1 ml water alone. Vigorous effect of aqueous solution of adrenaline with succeeding pronounced variations in diameter.

In 28 out of all the experiments a more or less pronounced dilatation of the artery under observation occurred. The results of these experiments are shown in Tables 1—4. The average diameters before the adrenaline injection varied between 81 and 300 μ ; they have, if anything, been put a little too high; in none of the cases did the highest value measured in the pre-period exceed the average diameter by more than 3 μ .

The maximal diameter is the largest diameter measured after the adrenaline injection. The measured dilatation of the arteries varied considerably, from 12 right up to 128 μ ; the average increase was 42 μ , or 24 %. The dilatation expressed in μ showed no relation to the size of the artery.

In 19 cases the greatest increase in diameter was observed within the first 7 minutes after the injection, often already after

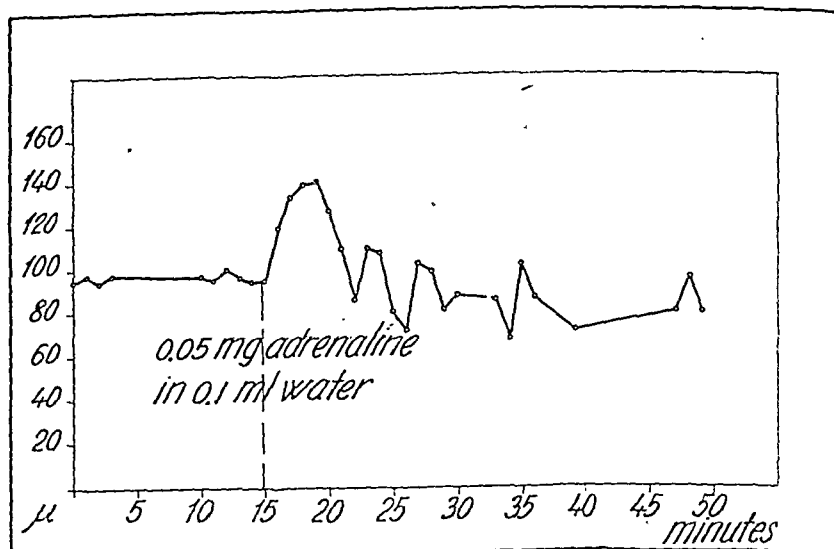


Fig. 3. Experiment 9. Artery a little way in on the stomach wall on the greater curvature close to the pylorus. No cleaning of the artery. No preliminary experiment. Powerful effect of aqueous solution of adrenaline with succeeding pronounced variations in diameter.

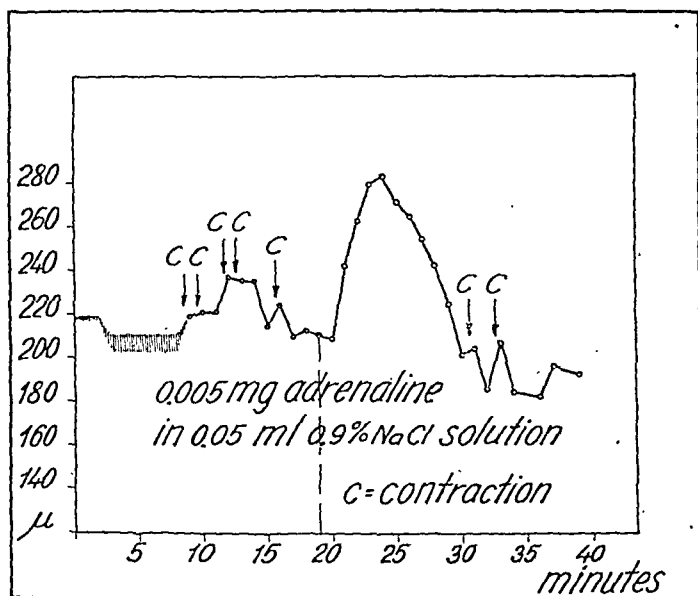


Fig. 4. Experiment 4. Artery in the mesentery on a level with the greater curvature near the pylorus; it was detached and cleaned. Not until after about 5 hours was the diameter fairly constant. In a preliminary experiment not shown in the figure no reaction occurred after injection of 0.05 ml 0.9 % saline solution. In the middle of the preliminary period contraction of the stomach began to set in, indicated in the figure by a C, accompanied by rather pronounced increases in diameter which, however, were far below the effect produced by the adrenaline. The hatched areas cover all the variations found within the period concerned. They comprise about 2 observations per minute.

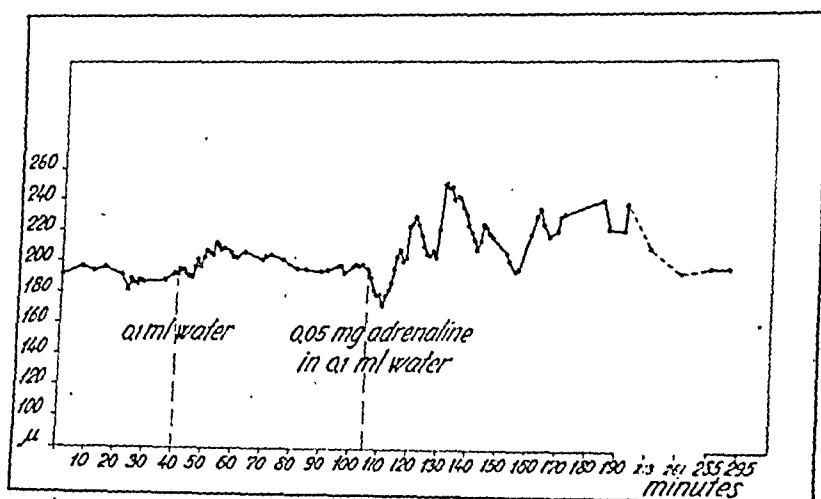


Fig. 5. Experiment 14. Artery in the mesentery about $\frac{1}{2}$ cm from the pylorus; it was detached and cleaned. Comparatively slight increase in diameter after injection of 0.1 ml of water. Fairly pronounced and long-lasting effect of an aqueous solution of adrenaline.

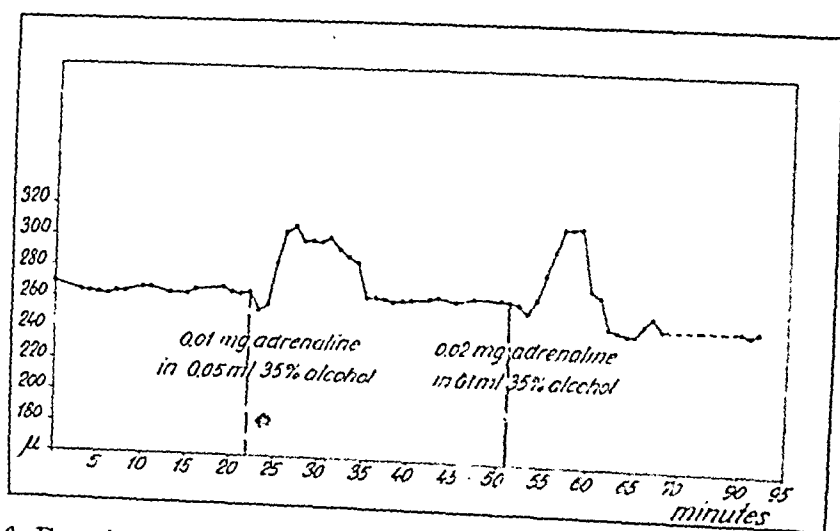


Fig. 6. Experiment 21. Artery in the mesentery running parallel to the greater curvature, about $\frac{1}{2}$ cm from the pylorus; it was detached and cleaned. No preliminary experiment. Typical rather brief reactions after a twice repeated injection of an alcoholic adrenaline solution.

2—3 minutes. In another 5 cases (experiments 7, 17, 22, 25, and 27) a sure increase in diameter was found within the first 7 minutes, even though the maximum was only attained later. In 2 experiments (13 and 14) the increase set in after 8 and 11 minutes respectively. In all these cases the connection between the injection of adrenaline and the increase in diameter seems to be plain.

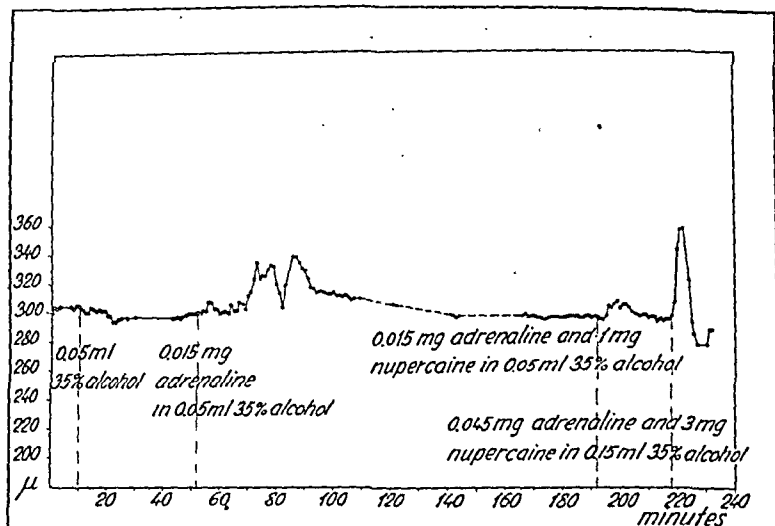


Fig. 7. Experiment 28. Artery in the mesentery running parallel to the greater curvature, about $\frac{1}{2}$ cm from the pylorus; it was detached and cleaned. No reaction after injection of 0.05 ml of 35 % alcohol. Typical effect of 0.05 ml of 3/10 ‰ adrenaline in 35 % alcohol. Doubtful effect of repeated injection of the same amount of adrenaline solution to which was added 2 % nupercaine, possibly because a large amount of secretion in the stomach diluted the solution too much, seeing that a succeeding injection of three times as much adrenaline solution to which was added 2 % nupercaine produced the effect.

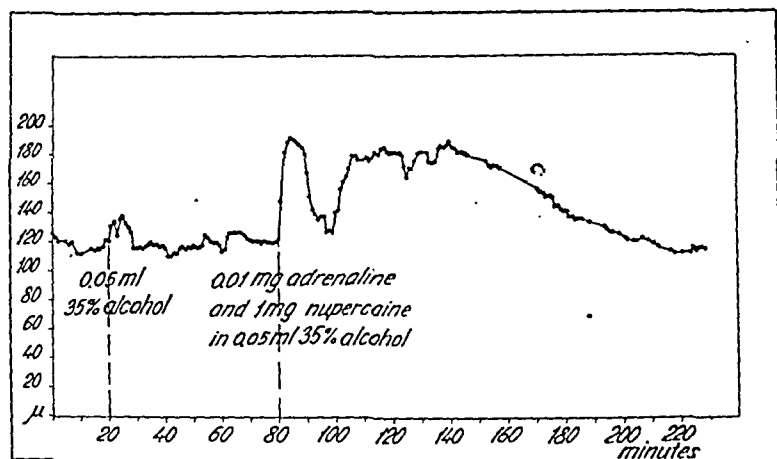


Fig. 8. Experiment 24. Artery in the mesentery about 1 cm from the pylorus; it was detached and cleaned. Small reaction after injection of 0.05 ml 35 % alcohol. Very powerful and long-lasting effect of an alcoholic adrenaline solution to which was added 2 % nupercaine.

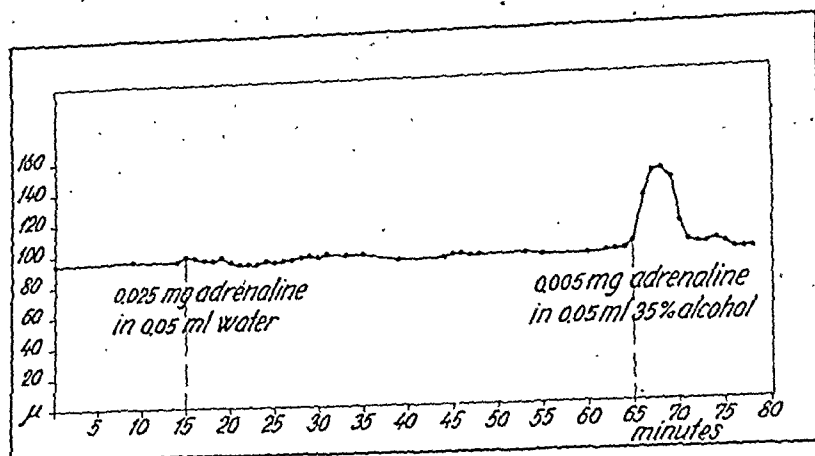


Fig. 9. Experiment 16. Artery in the mesentery near the greater curvature; it was detached and cleaned. No effect of 0.05 ml $\frac{1}{2}\%$ aqueous adrenaline solution. Typical arterial dilatation after injection of $\frac{1}{10}\%$ adrenaline in 35 % alcohol.

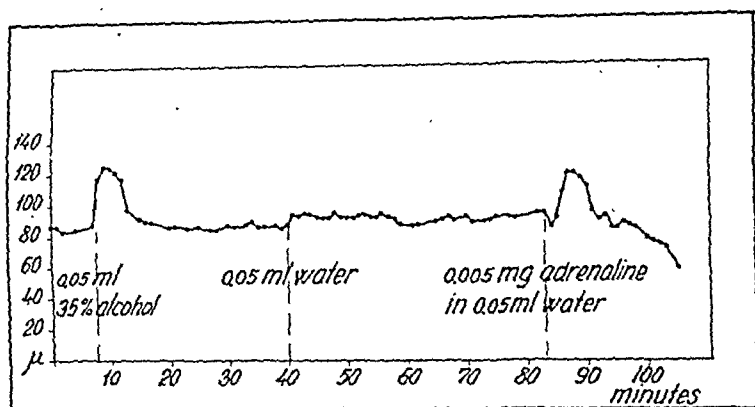


Fig. 10. Experiment 8. Artery in the mesentery near the greater curvature. No cleaning of the artery. Pronounced effect of 0.05 ml 35 % alcohol. No reaction after injection of 0.05 ml water, while a typical effect was elicited by the same amount of aqueous adrenaline solution.

Only in 2 experiments (3 and 12) did it take 20 and 25 minutes respectively before a sure dilatation of the artery could be demonstrated. Here the relation between the injection of adrenaline and the increase in diameter was more problematic. There was, however, no reason to assume any other cause of the dilatation. The long latent period might be conceived to be due to the fact that the adrenaline only slowly made its way into the mucosa, the diffusion conditions not being optimal, particularly in experiment 3 where the adrenaline had been dissolved in a physiological saline solution. When 35 % alcohol was used as a solvent the dilatation always manifested itself before 7 minutes had passed.

The experiments marked * are those in which a control injection of the solvent produced no response or only caused a comparatively slight effect. In these cases, as well as in the remaining experiments in which the adrenaline was injected in a saline solu-

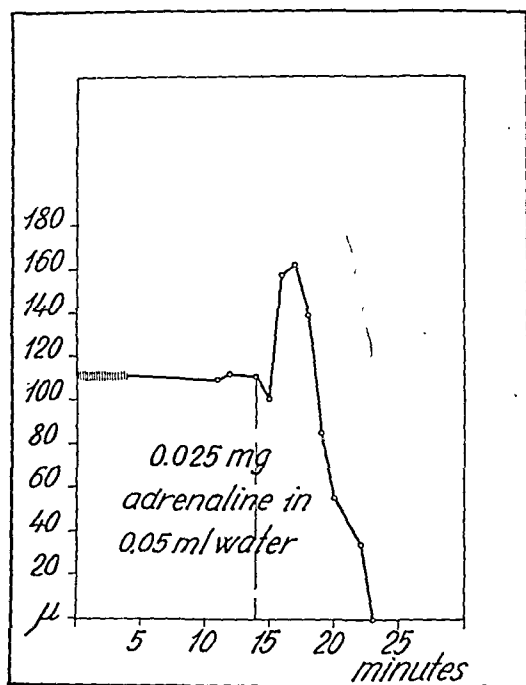


Fig. 11. Experiment 11. Artery a little way in on the stomach wall on the greater curvature near the pylorus. No cleaning of the artery. In 2 preliminary experiments not shown in the figure no reaction occurred after injection of 0.05 and 0.1 ml water respectively. About 8 minutes after the adrenaline injection the artery showed maximal contraction with obliterated lumen, no doubt as a result of the adrenaline having diffused through the stomach wall and directly affecting the artery. This phenomenon was observed repeatedly in the case of arteries on the stomach wall itself, but not in experiments with arteries in the mesentery.

tion, it must be assumed that the dilatation of the artery was due to the adrenaline.

In experiments 10 and 27 already the injection of the solvent produced a dilatation of about 30 and 50 μ respectively. In these two cases the effect of the succeeding injection of the adrenaline solution may presumably equally well be due to the solvent.

The remainder of the cases, 13 in all, do not warrant any safe conclusions as to whether the reaction was due to the adrenaline or the solvent. In view of the fact that 35 % alcohol or water alone

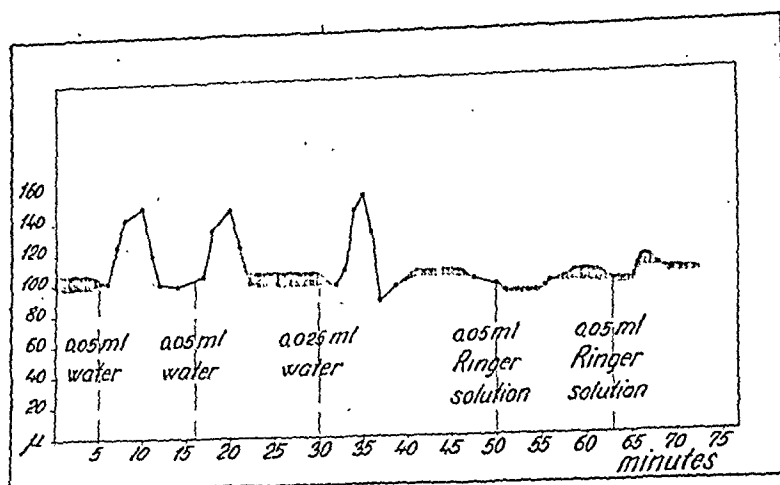


Fig. 12. Continued observation of the artery mentioned under fig. 11. 2 hours after the termination of the first experiment the artery had again resumed almost the same diameter as was found previously. 3 successive injections of respectively 0.05, 0.05, and 0.025 ml water each released a typical dilatation response. 2 succeeding injections of 0.05 ml Ringer solution produced no effect.

The hatched areas cover all variations found within the period concerned. They comprise about 2 observations per minute. The fact that the injection of water caused no dilatation until after the adrenaline injection (see the text to fig. 11) would seem to indicate that the mucosa had become more permeable as a result of the action of the adrenaline.

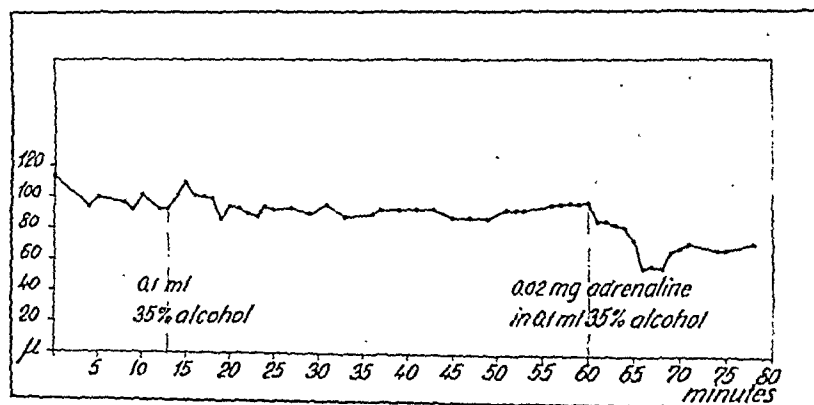


Fig. 13. Artery a little way in on the stomach wall on the greater curvature. No cleaning of the artery. No sure effect of 0.1 ml 35 % alcohol. Pronounced diminution of the diameter after injection of 0.1 ml alcoholic adrenaline solution.

only exceptionally caused arterial dilatation it must, however be supposed that the effect, in many of these cases too, was caused entirely or partly by the adrenaline.

In 3 experiments (16, 17, and 23), the first injection of an aqueous solution of adrenaline produced no change in the diameter of the artery. After this, in experiment 16 (fig. 9), $\frac{1}{5}$ of the amount

of adrenaline first employed was injected, and in experiments 17 and 23 the same dose of adrenaline in 35 % alcohol, after which the response given in Table 3 occurred. The result of these experiments shows that the artery could certainly be made to respond, but that clearly an aqueous solution of adrenaline was not able to penetrate sufficiently into the mucosa.

The experiments given in Table 4, in which 2 % nupercaine had been added to the adrenaline solution, did not differ from the other positive experiments.

About the duration of the adrenaline effect it is difficult to say anything with certainty for several reasons. In the first place a more or less pronounced dilatation was often seen to occur a shorter or longer time after the artery had reverted to its original diameter (see e. g. fig. 2), and in the second place the experiment was often interrupted before the dilatation had ceased, especially if the effect persisted for some length of time. Only exceptionally was the period of observation so long that all effects of the injection could be safely assumed to have subsided. The records given below of the duration of the adrenaline effect, that is to say, the period during which the diameter of the artery, either constantly or periodically, was larger than in the pre-period, must therefore be accepted with considerable reserve; for the reactions that lasted fairly long the figures are often minimum values, whereas the quite brief ones are presumably more reliable.

In 6 cases the effect lasted from 3 to 6 minutes; in 9 cases for 8 to more than 16 minutes; in 8 cases for 20 to more than 41 minutes, and in 5 cases for more than 45 to 115 minutes. The duration of the effect of the adrenaline showed no dependence on the solvents employed or the addition of nupercaine.

In 10 out of all 38 experiments no dilatation or no sure dilatation occurred in response to the injection of adrenaline. In 3 of these, only solutions of adrenaline in 0.9 % saline solution were employed and the absence of response was presumably due to the fact that the adrenaline had not sufficiently diffused into the mucosa (see above). In 2 cases the artery showed wide irregular oscillations of the diameter during the whole experiment, which rendered any estimate of the results impossible. In 2 cases the artery was greatly dilated beforehand, so that no response could be expected.

In 3 cases in which the adrenaline was injected in 35 % alcohol there was no increase in the diameter. In 2 of these the artery was already somewhat dilated, in so far as it had at an earlier juncture of the experiment had an essentially smaller diameter. In the third case all the experimental conditions were optimal. The artery had contracted very considerably after preparation, and an alcoholic solution of adrenaline was employed. Nevertheless no increase occurred, but on the contrary a pronounced contraction (see fig. 13).

Hence among the 38 experiments there were only 3 about which it could safely be said that the measured stomach artery could not be made to respond by dilatation to an effective action of adrenaline on the mucosa.

Comments.

After it had been shown that the action on the gastric mucosa of small amounts of adrenaline gave rise to a pronounced dilatation of the small arteries in the vicinity of the area of application, the question arose how this effect was brought about.

There could be no question of a reflex action from the area affected by the adrenaline, seeing that the response occurred in those cases too in which nupercaine had been added to the adrenaline solution in a concentration which had a strong local anæsthetic effect.

This would seem to leave as the only possibility of explanation the retroactive effect on the arteries mentioned in the introduction, which must be supposed to be caused by capillary occlusion. Consequently, the dilatation might either be due to an increased pressure in the artery, or the increased pressure could by a reflex action release an arterial dilatation. In view of the fact that the great difference between the systolic and diastolic pressure only caused insignificant variations in the diameter, it is highly improbable that the moderate rise in mean pressure and amplitude which the occlusion of the capillaries must be supposed to produce, should by itself be able to dilate the artery. It is far more probable that the increased blood pressure or the increase in amplitude produced the arterial dilatation by a reflex action.

Especially as far as the stomach arteries are concerned Odermatt (1922) was able to demonstrate in patients operated under local anesthesia that ligation and stretching of the large arteries along the curvatures without exception caused pain.

But pain may be released from the small vessels too. Upon injection of $\frac{1}{2}$ % solution of Vuzin, a derivative of quinine, into the brachial artery, pain set in almost at once in the forearm and hand (Lang, 1920), while 3 % procaine injected into the femoral artery after 2 seconds produced a severe burning pain from the knee downwards (Odermatt, 1922). Beyond the localisation and the latent period more direct experiments also seemed to indicate that the pain must be due to an influence on the more peripheral sections of the vessels. Thus Odermatt showed in animal experiments that there was no response of pain after intra-arterial injection of Vuzin when the substance was prevented from reaching the periphery.

These few examples, to which numerous others could be added, must suffice to establish that both larger and smaller arteries may be furnished with pain-percipient nerves, and that a dilatation of the artery may be the adequate stimulus.

Beyond the response produced by adrenaline there was, as already mentioned, now and then a dilatation of the artery after injection of water or 35 % alcohol alone. That the phenomenon was exceptional was presumably due to the fact that a massive effect was necessary, and this probably required a specially permeable mucosa or an injury to the mucosa, for instance following preparation or the introduction of the cannula. The effect of the water must have been of an osmotic nature, while the 35% alcohol probably caused slight injury to the tissues, in both cases most likely resulting in a transient capillary contraction.

Conclusion.

The action on the gastric mucosa of rats of small amounts, 1/20—1/200 mg, of adrenaline in the great majority of cases caused a usually rather pronounced dilatation of the small arteries on the surface of the stomach or in the mesentery in the vicinity of the place of application. The dilatation might be of very different duration, from a few minutes to a couple of hours.

Exceptionally water or 35 % alcohol produced a similar but always brief response, while Ringer solution or 0.9 % NaCl solution was without effect.

The conjecture put forward in the introduction that the action of adrenaline on the gastric mucosa with the consequent capillary occlusion would involve a dilatation of the arteries in the vicinity must be said to have been confirmed.

The hypothesis that hunger and cardialgia after peroral ingestion of adrenaline are due to a dilatation of the arteries of the stomach has thereby received substantial support.

Summary.

In previous works it was shown that peroral ingestion of adrenaline often caused cardialgia and a sensation of hunger. The hypothesis was propounded that the symptoms arose as a consequence of a dilatation of the arteries of the stomach.

In order to arrive at a more direct elucidation of the problem measurements were made of the variations in diameter of the gastric arteries of rats following the action of adrenaline on the mucosa.

The experimental technique and experimental conditions are described in detail. The measured arteries were situated in the mesentery close to the stomach or a little way in, on the stomach wall. Their size varied between 81 and 300 μ . Injection of 1/20—1/200 mg of adrenaline into the lumen of the stomach in the vicinity of the measured artery in the great majority of cases caused dilatation, which in 28 experiments varied between 12 and 128 μ and lasted from a few minutes to a couple of hours. The dilatation also occurred when nupercaine had been added to the adrenaline solution. The average dilatation was of 42 μ or 24 %.

Exceptionally water or 35 % alcohol employed as solvents for the adrenaline produced a similar but always brief response, presumably because of an abnormal permeability of the mucosa. This effect did not appear after injection of Ringer solution or 0.9 % NaCl solution.

The primary cause of the arterial dilatation was conceived to be the capillary occlusion caused by the adrenaline. It must be supposed to lead to a rise in the blood pressure and an increase

in the amplitude of the arteries situated in the vicinity. This stimulus would then by way of a reflex action produce a dilatation of the arteries. By examples from the literature it is shown that dilatation of arteries may cause pain.

The experimental results support the hypothesis of a dilatation of the arteries of the stomach as the cause of the cardialgia and sensation of hunger occurring after peroral ingestion of adrenaline.

Bibliography.

- Brun, G. C.: *Acta med. Scand.* 110, 416, 1942. — Brun, G. C.: *Acta med. Scand.* 113, 163, 1943. — Buchthal, F. & E. Warburg: *Acta physiol. Scand.* 5, 55, 1943. — Busch, E.: *Studies on the Nerves of the Blood-Vessels. Acta Path. et Microbiol. Scand., Supplementum II*, 1929. — Clark, D., Hough & H. G. Wolff: *Arch. Neurol. & Psychiat.* 35, 1054, 1936. — Fog, M.: *Om Piaarteriernes vasomotoriske Reaktionen*, København 1934. — Graham, J. R. & H. G. Wolff: *Arch. Neurol. & Psychiat.* 39, 737, 1938. — Houckgeest, v. Braem: *Pflügers Archiv* 6, 266, 1872. — Lang, A.: *Deutsch. Z. f. Chir.* 158, 390, 1920. — Odermatt, W.: *Bruns' Beiträge z. klin. Chir.* 127, 1, 1922. — Porsaa, K.: *Experimental Studies on the Vasomotor Innervation of the Retinal Arteries*, Copenhagen 1941. — Starkenstein, E.: *Lehrbuch der Pharmakologie, Toxikologie und Arzneiverordnung*, 1938.
-

From the Medical Clinic (Director: Professor Sven Ingvar) of the University at Lund (Sweden).

Cardiovascular Observations in Myasthenia gravis and Dystrophia myotonica.

By

ERIK ASK-UPMARK, M.D.

(Submitted for publication November, 8, 1943).

Whilst the interest in the disorders of the muscular system (myasthenia, myotonia, progressive muscular dystrophy, familiar periodic paralysis) hitherto was being confined to nosography, heredity and eugenic questions, the recent achievements have made this group of disorders interesting also with regard to practical medicine and pathophysiology. The treatment of myasthenia with prostigmin, of myotonia with quinine and of periodic familiar paralysis with potassium have represented the keys of this evolution. The present paper is going to deal with the cardiovascular behaviour in myasthenia gravis and dystrophia myotonica. The study was started already in 1936, when a severe case of myasthenia gravis, observed in our clinic, called my attention to the fact that serious cardiovascular symptoms may be induced by myasthenia gravis and (temporarily) cured by prostigmin. Since the disorders in question are rather rare we have intentionally postponed the publication; preliminary reports dealing with the matter in question have however been published 1940, 1941 and 1943 (Ask-Upmark 2, 3, 4, 5). The question whether the heart, being a muscle itself, might be involved in the disorders here concerned seems to

be of particular interest, not least so because it is our much appreciated privilege to work in a clinic where general medicine (and hence also cardiology) and neurology are united.

Earlier Observations.

A. *Myasthenia gravis*.

Most observations pertaining to cardiovascular phenomena in myasthenia gravis seems to have been reported some 30—40 years ago, owing no doubt to the general trend of recent decades to make neurology a speciality, broken out from its natural connections with the general medicine. It is perfectly obvious that the heart will not be given the same attention by a neurologist as by a man familiar with general medicine. One will accordingly search most neurological reports on myasthenia gravis in vain for information about the heart. Scattered observations have, however, continued to be published also during recent years.

A brief review will be given of the different reports available to me in originals whereupon the various observations will be summarized.

Wilbrand and Saenger (1900): one female case, aged 20, had her cardiac activity frequently irregular; another female case, aged 22, had tachycardia.

Mendel (1901): Woman, aged 21. Size and tones of heart normal. »Zeitweilig besonders Abends setzte jeder 4. oder 5. Schlag aus (s. Curve), bei anderen Untersuchungen fehlte der Herzschlag erst nach 10—20 Schlägen, ja an einzelnen Tagen konnte man des Morgens 30—40 regelmässige Schläge hinter einander zählen. Nach mehrmaligem Hin- und Herlaufen trat die Arythmie stärker hervor, eine Verlangsamung des Pulses war hiernach nicht zu konstatieren.» Thus regular dropped beats with increased frequency as the day went on. Pupillary myasthenia. Spleen sometimes to be palpated.

Laquer and Weigert (1901): Man, aged 30. Attacks of cardiovascular insufficiency: paleness, coldness of the extremities, weak, small pulse. Attacks to be precipitated by efforts of bulbar or spinal muscles. Necropsy: thymus enlarged; »lymphorrhages» in deltoid and diaphragma, less so in the heart.

Buzzard (1905): Case 2, female, aged 28. Died in attack of respiratory failure. Thymus enlarged. Microscopical changes in the heart and in the suprarenals (lymphorrhagic infiltrations), less so in the striated muscles. In another case (case 4), a man of 40, palpitations were registered. In case 3, a woman aged 37 died in choking fits; numerous lymphocytes were encountered in a vessel of the heart but nothing in the cardiac muscle itself.

Lewandowsky (1911) remarks that tachycardia, out of proportion to the small effort, frequently may be observed, that dyspnoea may occur during rest as well as after efforts, and that choking fits may cause death. »Es ist sehr wohl möglich, dass es sich um eine Ermüdbarkeit des Herzens handelt, erwiesen ist dies jedoch nicht. Vor allem müsste dazu erst bewiesen werden, dass die Atmung ausreichend war und dass nicht etwa eine ungenügende (weil myasthenische) Atmung zu einer dyspnoischen Veränderung des Blutes geführt hat.»

Markeloff (1912) presents a very thorough study of myasthenia to which may be referred when the older literature is about. With regard to the heart his cases 3, 5, 6 and 7 are remarkable. Case 3, woman, aged 26: walking upstairs caused tachycardia, oppression, dyspnoea. These symptoms as well as the others increased during menstruations. Case 5: woman, aged 23. Tachycardia, increased by the slightest movement. Raising herself in the bed caused tachycardia, arrhythmia and decreased amplitude of the pulse. If lying down she feels all right. Case 6: woman, aged 35. Pulse rate 70 when resting. After a few steps in the room 110—120 and irregular beats. After voluntary retention of the urine an attack of weakness and cyanosis. Case 7: man, aged 29. Heart rate 90, frequently premature beats, more so after movements. After a few steps in the room exhausted, tachycardia. More energetic movements caused pains in the heart region, presystolic murmur and a slight dilatation. »Ganz plötzlicher Tod infolge Herzlähmung.»

Foxe (1928): woman, aged 25. X-ray examination of the heart as well as electrocardiogram normal. »Upon slight effort or exertion she complains of palpitations, that is her heart seems to be beating rapidly. This is associated with shortness of breath and a feeling of oppression in the precordial region and at times with a sticking pain that radiates through the shoulder blade. Rest in bed quickly relieves the dyspnoea and oppressions whereas the

pain at times lasts for days. The very symptoms were produced when the patient lay in bed and received a hypodermic injection of 5 cm³ of a 1/1000 solution of adrenalin» (the pulse was increased from 110 to 120, the blood pressure from 124/82 to 132/82). Palms moist, hands cool. Condition worse during the days before menstruation.

Everts (1935): Case 1, woman, aged 20. »... on several occasions when the patient's condition became critical there was a marked cardiac disturbance so that there was cyanosis och dyspnea and ... diastolic and systolic thrills over the entire precordium. When the patient was given 1 mg prostigmin intramuscularly the cardiac function began to show notable improvement after one minute. At the end of three minutes both systolic and diastolic thrills had disappeared and after five minutes only a very faint murmur was audible and the heart was functioning normally. Electrocardiographic studies were made before and after injection of prostigmin ... showed a slowing of the ventricular rate from 90 to 80, a decrease in number of extrasystoles and a normal quality beat.» Case 2: woman, aged 33. Frequently troublesome precordial sensations: »occasionally she suffered from buzzing and fluttering sensations in her chest often associated with some dyspnea ... more pronounced in the afternoon». She was dyspnoeic and had a pulse rate of 115. After prostigmin the dyspnea disappeared, the pulse rate dropped to 88 and the precordial troubles ceased.

Branch (1936): woman, aged 23. Necropsy: numerous minute, inflammatory lesions in the striated and cardiac muscles associated with the usual lymphocytic infiltration described by others. With Barton the same author in 1937 described lymphocytic infiltration and muscle fragmentation.

Trabucchi (1937): man, aged 29. Liability to tachycardia with premature beats. After prostigmin regularization of the rhythm and disappearance of the premature beats.

Mochlig (1940): man, aged 32. Exertion always produced dyspnea and a bothersome tachycardia and palpitations. At first when exhausted he disclosed a generalized cold sweat. »This, however, quickly changed to a dry skin with no sweating regardless of the amount of exertion.»

Lange, S. is quoted by Taquini et al. as having registered roent-

gen kymograms in one case, feeling that »they were abnormal, i.e. that there were some aberrations in the contractions».

Taquini, Cooke and Schwab (1940) made a study of 14 cases of myasthenia gravis with regard to history, orthodiagram, arterial and venous pressure, circulation rates and electrocardiogram and arrived to the conclusion that the examination of the cardiovascular system was negative in all cases. In three instances the heart was observed post mortem but disclosed nothing abnormal.

Meredith (1941), reporting three instances of myasthenia, mentions that in case (1) (man, aged 43) the blood pressure was 130/88 and the pulse rate 90; prostigmin brought the pulse down to 62; in case (2), man, aged 19, the blood pressure was 116/70, the pulse 84, brought down by prostigmin to 62.

Briefly summarizing the various observations it may be said that two different series may be distinguished. On the one hand the recently published American study by Taquini et al. in Boston, where the examination of each case seems to have been very thorough and where the material is observed in the same clinic. This investigation failed to disclose any abnormalities of the cardiovascular system. On the other hand we have the other mainly European observations mentioned above, which although heterogeneous and frequently not examined with the same care as the Boston cases with regard to the cardiovascular apparatus yet seem to converge to the occurrence of cardiac symptoms in myasthenia gravis: tachycardia, arrhythmia, and precordial pains. Thus, tachycardia has been described by Oppenheim, Hoppe, Kalischer, Grocco, Wilbrand and Saenger, Lewandowsky, Markeloff, Trabucchi, Everts, Meredith, and others, and its increase by slight efforts has been stressed by Laquer and Weigert, by Markeloff, by Lewandowsky, by Foxe, and by Mochlig. With regard to the rhythm irregularities have been noted by Mendel, by Wilbrand and Saenger, by Markeloff, by Everts, by Trabucchi and others, sometimes only in connection with (slight) effort and improved by prostigmin (cfr Everts); the irregularities have apparently mostly had the character of premature beats. Precordial pains have been registered by Markeloff, by Foxe and by Everts and the improvement also in this regard by prostigmin is remarkable, as well as the aggravation by effort; dyspnoea is mentioned

by Markeloff, Lewandowsky, Foxe, Everts, and Schlezinger. The physical examination of the heart has as a rule failed to disclose any abnormalities with regard to size and auscultation; abnormal murmurs in connection with effort were however mentioned by Markeloff and particularly by Everts (cfr above); Lange is said to have observed abnormalities of the roentgenkymogram in one case. Electrocardiogram has obviously been registered only in very few cases, if the Boston material and my own material are excepted: by Foxe, by Everts, by Trabucchi, by Moechlig, and by Schlezinger.¹ Post mortem examination of the heart has been undertaken, among others, by Buzzard, Weigert, Vischer, Branch and Barton, and Branch, all of whom did report positive observations (fragmentation of the muscles, lymphocytic infiltrations).

It will be observed that all of the cases here referred to did concern young individuals as a rule below 30 and never exceeding 40 years of age; Schlezinger's case of myasthenia in a man aged 63 has intentionally been discarded since it was felt that cardiovascular abnormalities encountered in such instances might be due to other causes. In the Boston material 4 cases were more than 50 years of age.

B. *Myotonia*.

In his interesting review of neurogenic heart lesion von Bonsdorff (1939) maintains that no heart changes have been observed in myotonia congenita (Thomsen) but that cardiac abnormalities similar to those observed in progressive muscular dystrophy may be found now and then in myotonia atrophica (heart attacks, electrocardiographic changes). Since myotonia atrophica (dystrophia myotonica) seems to be by far more common than myotonia Thomsen the matter is not without importance and has been covered to some extent in papers by Maas and Zondek, by Curschmann, by Christensen, by Guillon and Rouqués as mentioned in a recent communication by Hess Thaysen (1943) where references are to be had. Hess Thaysen reports that in this disease electrocardiogram has been registered only in about 30 cases. In

¹ Schlezinger (1940) had 4 cases of young individuals (aged 24, 13, 29, and 20) with myasthenia disclosing sinus arrhythmia, low voltage and right axis deviation; one of these cases, a man aged 20, presented paroxysmal attacks of dyspnoea.

at least 13 instances there was noted a prolongation of the P-Q interval, which apparently seems to be connected in some way with the myotonic disorder. Waring, Ravin and Walker noted a low blood pressure in 4 out of 13 patients with dystrophic myotonia.

Material.

The material was represented by 11 cases of myasthenia gravis and 8 cases of myotonia. The observations will be briefly described, mainly with regard to their cardiovascular behaviour.

A. *Myasthenia gravis*.

Case 1. Med. 1511/32. Man, aged 58. Diabetes since 7 years ago. Myasthenia since 3 months (cranial and spinal muscles) considerably improved by prostigmin. Observed in the clinic 1932, 1933, 1935, 1936. Dyspnoea and tachycardia on the slightest effort, but weight 124 kg and blood pressure at first 210/110, later down to 160/85. Radiogram: heart somewhat enlarged, especially left ventricle and aorta. Heart rate about 80. Electrocardiogram (1936): laevogram, otherwise normal. The myasthenic symptoms were most outstanding in the springs.

Case 2. Med. 2573/34. Female, aged 43. II-para. Always tired in springs but has often had anemia. Myasthenia since 5 months ago, starting with dysphagia, on admission engaging all muscles. Dyspnoea when walking uphill. On admission no anemia; unable to stand, to sit, to lift head or legs from the bed. Heart rate about 90, increasing finally to 130. Blood pressure 110/65, decreasing towards 85/65. Systolic murmur, maximal in left 3rd intc. space. Radioscopy failed to disclose any affection of the heart. Electrocardiogram was registered but unfortunately not kept in the records. Diuresis was small (300—600). She had difficulties to get air enough and died finally, having been cyanotic, cold and clammy. Necropsy: Enlarged thymus. Striated muscle considerably atrophied with degenerations of the muscle fibres here and there and presence of interstitial lymphocytic infiltrations. The heart was of normal size but of a slack consistence; it was however not examined microscopically. Valves normal. There was a thrombosis of the left femoral vein.

Case 3. Med. 2691/36. Female, aged 42. Twelve years ago a period of headaches and diplopia (sleeping sickness?). Now typical myasthenia since one month (ptosis, weakness of lips, cannot raise herself in the bed without assistance of the arms; striking improvement by prostigmin). No cardiac symptoms in the history. Heart rate 60—80, decreasing to 48 on prostigmin. Blood pressure: 120/80, 95/65, 130/80, etc. Radiogram of the heart normal (in October 1937 when however no myasthenic symptoms were present). Electrocardiogram (oct. 1937): laevogram, otherwise

normal. Basal metabolic rate —9 %. Lumbar puncture (1936): Nonne +, Pandey +, Bisgaard 1: 10, lymphocytes 1.3, leucocytes 1.6. Acetyl cholinesterase normal. After a rather intense treatment with prostigmin¹ she recovered completely in a few months; when seen two years afterwards she was all right.

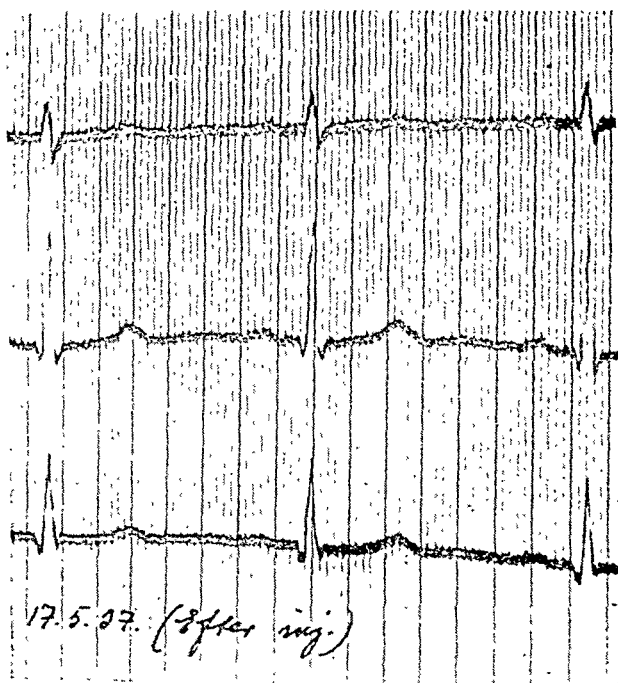
Case 4. Med. 1121/36. Female, aged 22, unmarried. Previously healthy. January 1935 she began to be discomforted by tachycardia and dyspnoea, more so when moving about. May 1935 headaches and ptosis of right eye-lid; the blood pressure as registered in the outpatient department was now 145/90. She eventually improved, being able to work in the autumn, only occasionally hampered by tachycardia and some pains in the cardiac region when hurried by the work. January 1936 difficulties to speak, again ptosis of right eyelid and dysphagia. These symptoms increased (diplopia, nasal regurgitation, tiredness of jaws and shoulders) and did include paresthesias and coldness of the left hand (4 ulnar fingers). Admitted April 1936 with typical myasthenia. She was observed for more than one year in the clinic by myself. Her condition was occasionally critical and large and repeated doses of prostigmin had to be given. Particularly when the myasthenic symptoms were pronounced the patient suffered from cardiac pains of coronary character. These pains were instantaneously relieved by prostigmin. Another characteristic feature of the case was the condition of her hands, which were cold, clammy, sweating and cyanotic during the myasthenic symptoms with the fingers stiff and rigid; after prostigmin the hands and fingers were warm and dry and easy to move actively as well as passively. Tachycardia, averaging 90—100, as a rule increased the days before the menstruation. Blood pressure on an average 120/80, when highest 140/95, when lowest 100/65. Basal metabolic rate —4 %. Radiography of the heart was fairly normal as well as the physical examination of the heart; it was, however, noted on fluoroscopy that the contractions of the heart were entirely different before and after the administration of prostigmin: when the myasthenic (and cardiac) symptoms were pronounced the amplitude was small and the rate rapid, after prostigmin the amplitude increased considerably parallel to a decrease of the rate. The electrocardiogram was registered repeatedly: except of tachycardia it did not, as a rule, disclose anything abnormal; when the cardiac pains were present, however, the ST was depressed below the isoelectric base line. In such an event prostigmin restored the normal condition. This patient died later at home in her myasthenia; post mortem examination could unfortunately not be performed.

Case 5. Med. 906/37. Man, aged 21. Slight myasthenic symptoms from the ocular muscles since 6 years ago. Usual improvement by prostigmin. No subjective symptoms from the heart were taken to the record.

¹ She obtained the prostigmin in injections i. m.; by an accident a nurse once gave her 12.5 mg instead of 2.5 mg as ordered: the result of this large dose was vomiting, extremely active bowels with repeated evacuations, perspiration and lacrimation but the heart rate did not go down more than to 44—48. After this large dose her myasthenic condition improved considerably.



Case 4 a. During cardiac pains a certain depression of ST_2 and not very pronounced T_1 and T_2 .



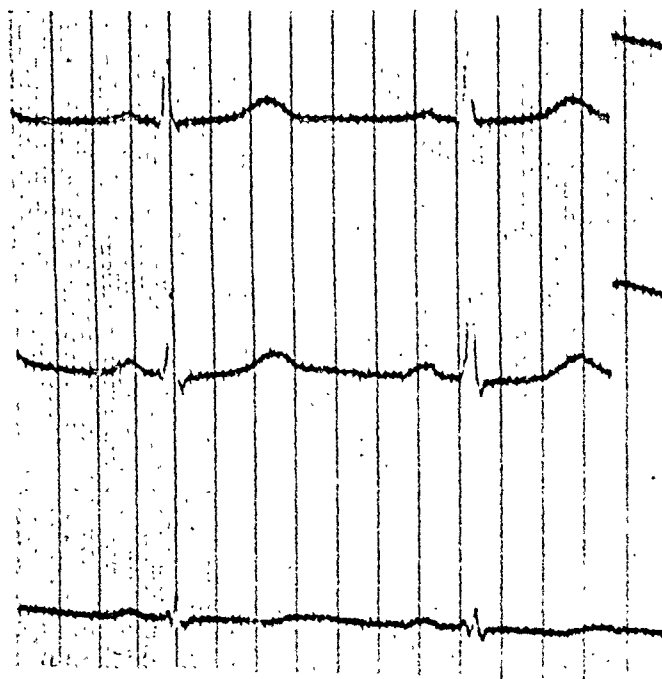
b. Improvement of ST and T after injection of prostigmin.

Tachycardia (100, decreased on prostigmin). Blood pressure 130/80. Heart normal on physical examination. The patient was observed only during a few days in the clinic.

Case 6. Med. 253/38. Female, aged 18. 1-para. Delivery Sept. 1937, followed by constipation. Christmas 1937 symptoms of myasthenia (bulbar



Case 6 a. Electrocardiogram Febr. 12th, when myasthenia was active



b. The same electrocardiogram June 28th, when pregnant.

and spinal muscles). Admission 6 weeks later with characteristic myasthenia gravis, relieved by prostigmin.¹ Heart rate averaging 85. Blood pressure 115/75—110/65. Physical and radiographic examination of the heart normal. Fluoroscopy: left contour of the heart did present pulsations which were small, rapid and yet in a certain way worm-like, decidedly not normal. Electrocardiogram: tachycardia, certain depression of ST_{II}, very small T_I and T_{II}. Diuresis 300—1000. The patient was observed in the clinic during three various periods; when last seen (June 1939) she was pregnant (3rd month) and the myasthenia very much improved, as was the electrocardiogram.

Case 7. Med. 1809/38. Man, aged 49. Ten years ago severe injury to the head. Now characteristic symptoms of myasthenia since 11 months. No cardiovascular symptoms taken to the record. Heart rate averaging 70. Blood pressure 155/100—120/75. Physical examination of the heart failed to disclose but normal conditions. Radiogram: a certain elongation of the aorta and hypertrophy of the left ventricle. Nothing is mentioned about the heart with regard to fluoroscopy, which however did present a definite difference between the movements of diaphragma before and after prostigmin. Acetylcholinic esterase was determined and found normal.

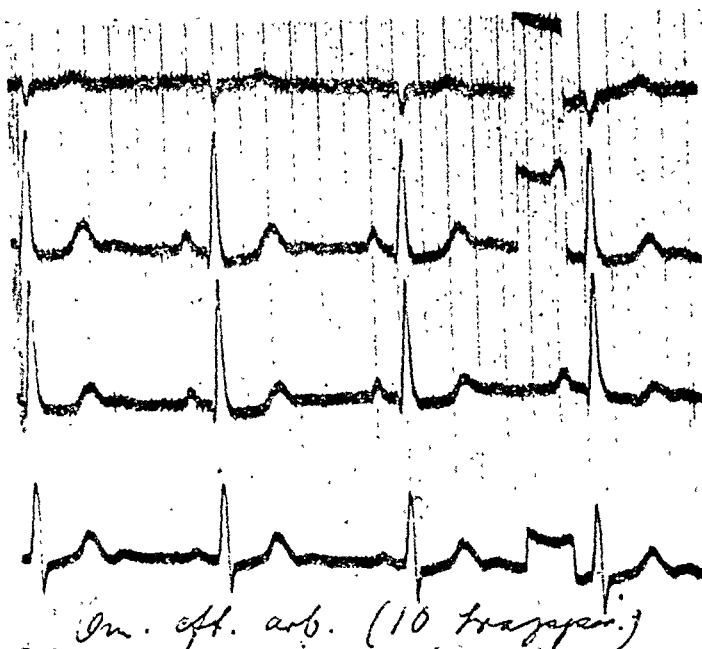
Case 8. Med. 2104/38. Female, aged 30. I-para. Two years ago transitory slurring of speech. Now symptoms of myasthenia since 6 months. During this time dyspnoea in stairs, no palpitation but pains in the heart region when carrying a heavy burden. Since the onset of the disease the fingers have been cold, stiff and clammy, »as if immersed into cold water». On admission characteristic syndrome of myasthenia gravis. Heart rate about 80. Blood pressure 115/80—100/65. Radiogram of heart normal. Electrocardiogram: ST_{II} was lowered after effort. Prostigmin had the usual effect on the electrocardiogram (cfr Ask-Upmark 3); once a (transitory) heart block was brought about. Basal metabolic rate +22 %, later + 8 %. Citric acid 39.7.

Case 9. Med. 256/40. Female, aged 23, unmarried. Goiter since 15 years ago (mother and sister goiter as well). Symptoms of myasthenia since May 1937 (spinal and cranial muscles), most severe during the week preceding the menstruation. Observed in a rural hospital on 3 occasions during 1939; premature beats and systolic murmur at the basis were noticed; the blood pressure was 155/85, 165/120 (?), 150/70, the basal metabolic rate + 32, + 45, + 28, + 9 %. Admitted to the clinic Jan. 1940 with a characteristic syndrome of myasthenia gravis, temporarily to be relieved

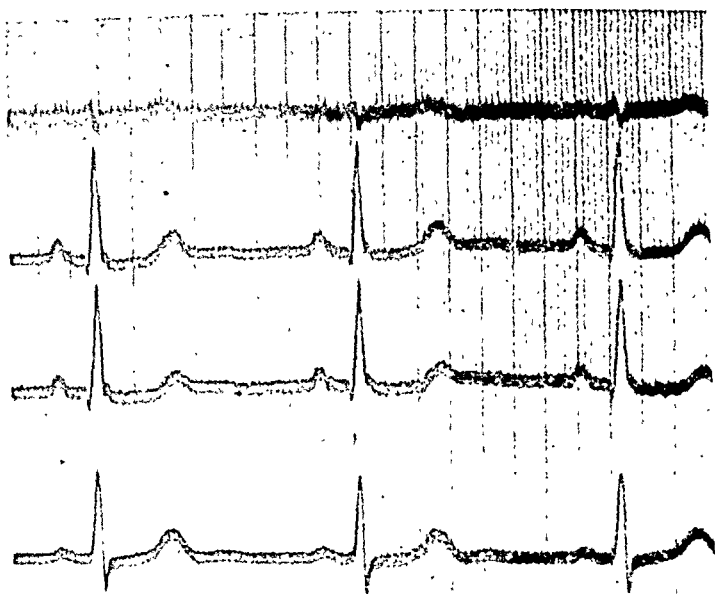
¹ The best dose in this case was found to be 1 mg \times 2 subcutaneously. Once she obtained 2.5 mg subcutaneously (not a very large dose) and did react very severely not only in the usual way with vomiting, rapid evacuation of the bowels and perspiration but also with a very pronounced tachycardia, her pulse being small and rapid. This is the only instance where the heart rate has been observed to be speeded up by prostigmin; when obtaining smaller doses she did react in the regular way, i. e. with a decrease of the pulse rate.



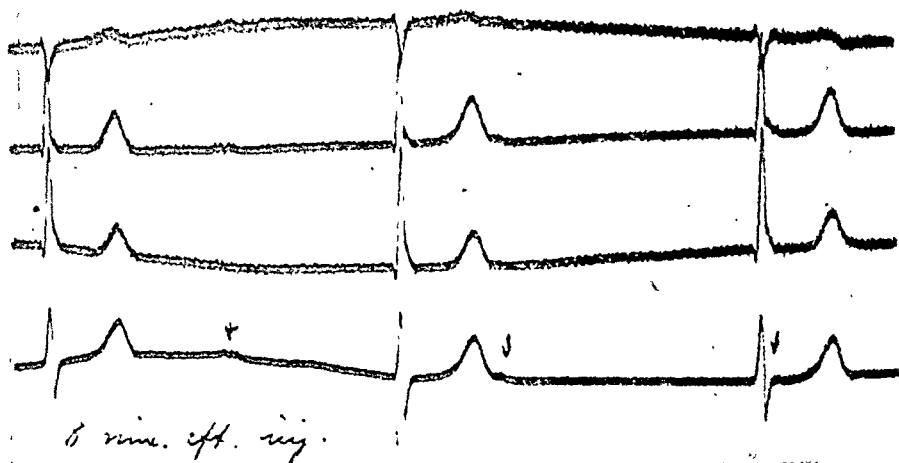
Case 8 a. Electrocardiogram when resting Sept. 21st.



b. The same immediately after working (running upstairs 10 times)
ST₂ is below the isoelectric base line

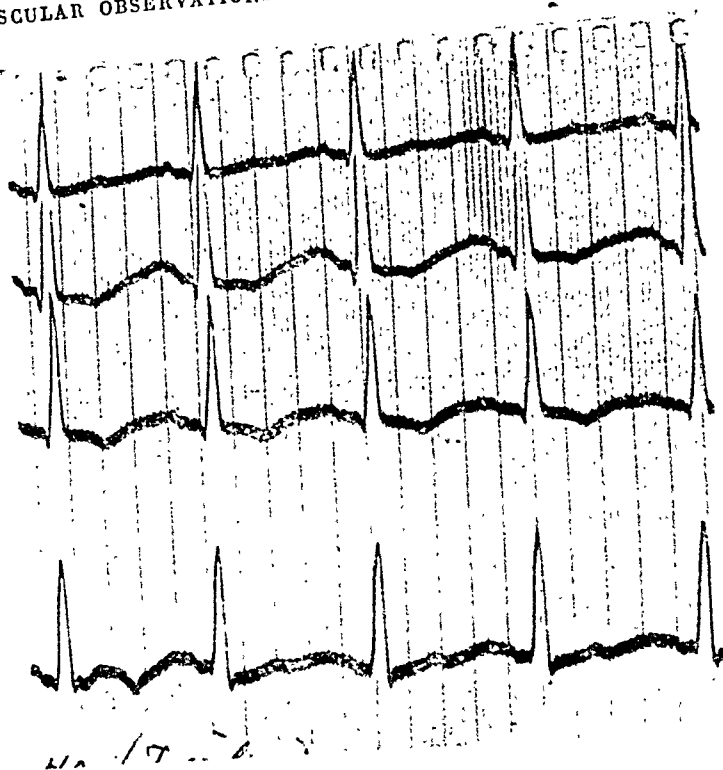


c. Electrocardiogram Sept. 20th before the injection of prostigmin.

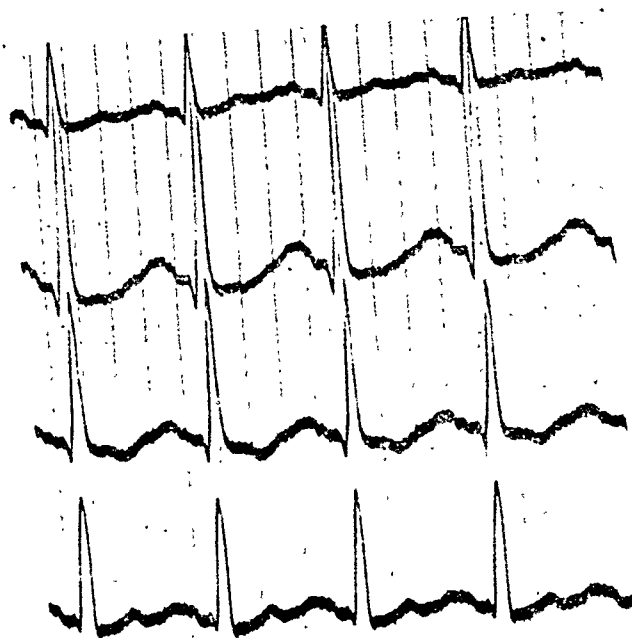


d. The same after the injection of prostigmin: heart block.

by prostigmin. Heart rate 80—100. Blood pressure 125/85. Radiogram and physical examination of heart essentially normal (accented p_2). Thyroid slightly enlarged. Basal metabolic rate ± 0 , $+ 4$, $- 10$, $- 9$. Electrocardiogram: sinus tachycardia, lowered ST, pathological T; changes increased by effort but normalized by prostigmin.



Case 9 a. Electrocardiogram when resting (no cyanosis or dyspnoea) Tachycardia, ST-depression, pathological T's



b. The same after work: changes increased



c. The same immediately after the injection of prostigmin



d. The same 3 minutes after the injection of prostigmin: normalization.

Case 10. Med. 2046/42. Female, aged 42. O-para. In the winter 1942 a certain incontinence of the urinary bladder when having walked briskly. Ordinary myasthenic symptoms since July 1942, remission during Sept., thereafter progression. On admission characteristic syndrome of myasthenia gravis, relieved by prostigmin (the dysphagia was roentgenologically

verified before and after prostigmin¹; the accommodation of the eyes was improved by prostigmin). Heart rate 80—90. Blood pressure 125/105, 110/85). Vital capacity 800 (before prostigmin). Venous pressure 12 cm. Radiogram of heart fairly normal but fluoroscopy did reveal the same alterations of the pulsations as mentioned in case 4. Electrocardiogram normal.

Case 11. Med. 2377/43. Female, aged 36. 0-para. Myasthenia gravis since 5 years ago, treated with prostigmin (3 injections a day). No palpitations, no pains in the heart but last 2 years dyspnoea on slight effort. Characteristic syndrome of myasthenia gravis, relieved by prostigmin. Hands during the myasthenia stage cold, stiff and clammy, normalized by prostigmin. Heart rate about 80. Physical examination: no precordial pulsations; systolic frémissement; ictus broad and somewhat lifting; accent of A II, slight hypertrophy. Radiogram: hypertrophy of left ventricle, some elongation of aorta. Fluoroscopy: pulsations rapid, rhythmic, small; 25 minutes after injection of prostigmin no change of the configuration of the heart but undoubtedly increased amplitude of the pulsations. Blood pressure 165/100, 165/105. Venous pressure 8 cm (after prostigmin 7 cm). Circulation time (decholin method): 22 sec. before, 17 sec. after prostigmin. Basal metabolic rate + 6, +1. Elektrocardiogram: laevo-gram, otherwise normal; the orthostatic applanation of T 2 which was to be seen during the myasthenic stage was less pronounced after prostigmin.

The details about the myasthenia in the various cases have been intentionally omitted in the review just given. The same goes for the numerous laboratory tests carried out (calcium, potassium, serum protein, creatin, creatinin, in 4 instances acetylcholinesterase, etc.). The diagnosis was in every case established with reasonable certainty, the most outstanding general characters being the following:

1. The predilection of the disease for the cranial muscles and the general craniocaudal development. In case 9, where the symptoms were first noticed from the extremities, the most outstanding symptoms were nevertheless to be observed from the cranial system.

2. The condition is always best in the morning, turning worse towards the afternoon. An apparent exception was also here represented by case 9 who had some rather curious difficulties in getting started in the morning, but when she had been up and about for a quarter of an hour the condition was all right and the real aggravation took place also here in the afternoon.

¹ Prostigmin, of course, made the dysphagia disappear.

3. The most characteristic feature that if one group of muscles gets exhausted the myasthenia does appear also elsewhere in the muscles, most so of course in the cranial system. When, for example, case 11 had not got her prostigmin she could swallow, although with difficulties, if she did rest completely in bed but not if she was up and about.

4. The myastenic reaction to electric stimulation is of course not specific for myasthenia but yet rather characteristic. On the other hand a negative reaction does not exclude the presence of myasthenia: if, for example, ptosis or dysphagia should be the only symptom to be noted it is obvious that a negative myasthenic reaction, as tested on a muscle of the arm or the hand, means nothing.

5. The striking improvement to be achieved by prostigmin. It may be admitted that certain other bulbar syndromes, as described recently by Pichler (1943) and repeatedly observed by ourselves, may be favourably influenced by the administration of prostigmin but the striking disappearance of the symptoms to be noted in myasthenia seems unparalleled.

6. It is very characteristic that certain factors (except exhaustion itself) are liable to make the myasthenia more severe. Such factors are cold, emotions, to a certain degree hunger and finally the menstrual rhythm. With regard to cold it was interesting to note that in most cases of the present material the history had its onset in the winter or the early spring, although exceptions from this rule were to be found. With regard to the menstrual rhythm (most cases of myasthenia are females—in this material 8 out of 11) it was repeatedly to be registered, when only asked for, that the symptoms were much more severe during the week preceding the menstruation and less severe during the week following the menstruation. In case (6) the symptoms did improve considerably during pregnancy, an observation which has been made by various authors although exceptions from this rule may occur.

With regard to the cardiovascular system the analysis was not so complete as desired since our attention was not focussed on the matter until 1936 and since at least two of the present cases (cases 5 and 7) were not seen by myself. Thus, no information about the history from cardiac point of view was to be obtained

in case (5) and case (7) and no electrocardiogram was taken to the records in the cases (2), (5) and (7). In certain instances the condition of the patient or her denial of further investigations limited the observations available. The mentioned sources of error are apt to reduce the positive observations to be ascertained. With these reservations, the material did present the following dates.

1. Cardiac symptoms in the history were denied by case (3), case (6) and case (10), not asked for in case (5) and case (7) and present in the other 6 cases. Age, obesity and hypertension make it reasonable to discard case (1), and the dyspnoea and cardiac oppression on slight effort in case (11) may or may not be ascribed to the hypertension, which however in this case was very moderate. In the cases (2), (4), (8) dyspnoea and tachycardia were noticed on slight effort, in case (9) premature beats had been registered, and in case (4) and case (8) cardiac pains were to be noted, elicited by effort or (in case 4) by the severity of the disease itself. With regard to case (4) it should be stressed that the cardiac disturbances did represent the first symptom of the history, that they were observed forthwith, and that they were relieved by prostigmin.

2. The heart rate was more or less accelerated in all instances, with the exception possibly of case (7). The tachycardia was as a rule more pronounced in the very severe cases, such as case (2) and case (4), occasionally however also in other instances (for example case 9). A moderate tachycardia might be considerably increased by slight effort (e. g. case 4 where the heart rate of 86 in a girl of 22 increased to 120 upon 5 repeated sitting downs on her heels). Care was taken to avoid the source of error represented by ephedrin which was given to some of the patients for various periods. Another source of error might have been the metabolic rate, which is reported by several authors as being increased in myasthenia; as to the present material the metabolic rate was, when determined (5 cases), within normal limits, although one of these cases previously no doubt had presented an increased rate (case 9).

3. The electrocardiogram was taken to the records in 8 cases, the cases (2), (5) and (7) being the exceptions. It was normal in case (1), case (10) and case (11), with the exception, however, that a laevogram was present in case (1) and case (11), and that the

orthostatic applanation of T in case (11) was less marked when prostigmin had been administered; in case (3) the electrocardiogram was normal as well but since it was registered when recovery had already taken place, conclusions based on this case seem hardly valid. In the remaining four cases, (4), (6), (8) and (9) a pathological electrocardiogram was to be registered. In case (4) the ST_2 was below the base line and T_1 and T_2 small when symptoms of coronary character were present; if prostigmin was given normalization occurred. Case (6) presented very small T's and a certain depression of ST, but when she was improved in connection with pregnancy the electrocardiogram became normal. Case (8) presented a depression of ST in connection with effort. Case (9) had a depression of ST and pathological T's, which alteration was made worse by effort but relieved by prostigmin.

4. The blood pressure was normal in all instances but case (1) and case (11) who were hampered by a hypertension which reasonably had nothing to do with the myasthenia. In case (2) the blood pressure went down to a low level in the terminal stage. An involvement of the peripheric vasomotor system was evidenced by the remarkable condition of the hands and fingers, as taken to the records particularly in the cases (4), (8) and (11): cold, clammy, still and pale or cyanotic (as if immersed into cold water) when the myasthenia was present, warm, dry, of normal colour and motility after the injection of prostigmin. This observation, incidentally, made by us in 1936, was then utilized in our clinic for the treatment of acrocyanosis.

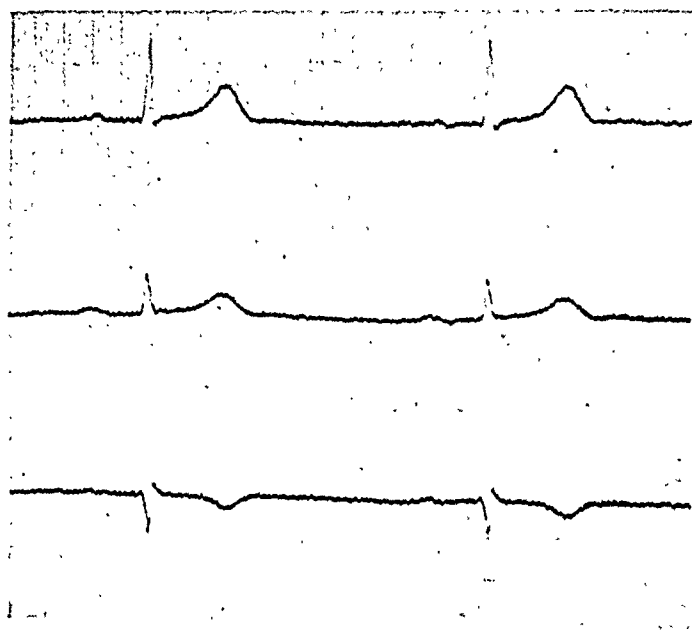
5. The radiogram of the heart did in no case disclose any deformation or dilatation; only, in the two cases with hypertension a moderate left-sided hypertrophy was to be registered. On fluoroscopy, however, it was repeatedly observed that the pulsations of the heart were rapid, anxious and of small amplitude in the myasthenic stage; after the administration of prostigmin and the subsequent relief of the myasthenic symptoms the pulsations obtained an entirely different character, comparatively slow, quiet and of enlarged amplitude.

6. The heart was examined post mortem in only one case, (2). It was of normal size but of slack consistence. Histological analysis was, unfortunately, not performed.

B. *Myotonia*.

The following 8 cases were observed. The description is as a rule confined to the items of the cardiovascular system.

Case I. Med. 126/42. Female, aged 36. Positive heredity. Atrophic type, cataract etc. of myotonia. Heart rate 48: when she was operated upon for goiter in local anesthesia several years ago the pulse rate during the intervention increased to 60; the maximum ever attained was 70, after an injection with adrenalin. Radioscopy: heart somewhat round, very pronounced pulsations. Blood pressure 100/60. Basal metabolic rate — 15 %. Electrocardiogram: PQ = 0.22 sec., ORS = 0.07 sec.; laevotype. Chinidin was used as therapy in this case and found better than chinin.



Case I Bradycardia, pronounced T, PQ 0.21—0.22 sec.

Case II. Oft. 642/42. Man, aged 43. Dystrophia myotonica with cataract etc. Heart rate 60. Radioscopy of heart normal. Electrocardiogram normal (PQ = 0.18). Basal metabolic rate — 14 %. The temperature varied between 36.2 and 37° C.

Case III. Med. 1386/42. Man, aged 20. No heredity to be elicited. Symptoms from the legs as in dystrophia myotonica, otherwise uncertain whether he belongs to the atrophic type. Heart rate 80—100. Excessive perspiration on slightest movement. Blood pressure 125/85. Basal meta-

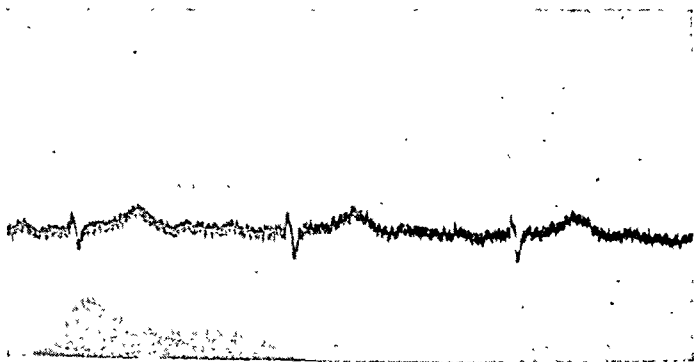
bolic rate + 97 % (incessant muscular fibrillations) Electrocardiogram normal, $PQ = 0.16$ sec. Venous pressure 11.5 cm.

Case IV. Med. 374/43. Man, aged 28. Positive heredity. Typical syndrome of dystrophia myotonica, the picture being hampered to some extent by a poliomyelitis of the legs since the age of 5. Heart rate 45. Blood pressure: 110/65, 95/60, 95/55 (is said to have been low for years). Electrocardiogram normal, $PQ = 0.18$. Basal metabolic rate — 16 %. Chinidin was the best therapy.

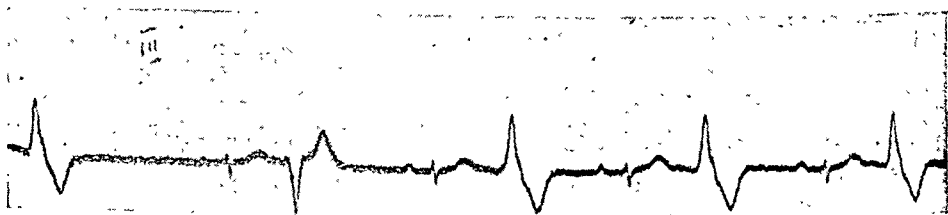
Case V. Med. 1052/43. Female, aged 41. Positive heredity. Myotonia probably of dystrophic type. Heart: systolic murmur and accentuated second sound in left I III; accentuated P_{II} . Heart rate about 80. Blood pressure 135/90. Electrocardiogram: laevogram, $FQ = 0.17$.

Case VI. Med. 1460/1943 and Ramlösa spaa 1943. Man, aged 32. Dystrophia myotonica with positive heredity (brother of case 1). Heart rate 45. Radioscopy: heart normal. Electrocardiogram: strikingly high T, $PQ = 0.20$ in Lund, 0.22 in Ramlösa. Blood pressure 125/80, BMR = — 17 %.

Case VII. Med. 1468/43. Man, aged 22. Son of case (5). Debility. Heart: systolic murmur, maximal at the base, accentuation of second sound in left I III. Heart rate 65—80. Blood pressure 125/85. Electrocardiogram normal, $PQ = 0.16$. Fluoroscopy of heart normal.



Case VIII a. Electrocardiogram, deriv. III, when resting



Case VIII b. The same, derivation III after stair-running.

Case VIII. Ramlösa spaa 1943. Female, aged 31. Positive heredity (sister of case I and case VI). Typical dystrophia myotonica. Thyroid slightly enlarged. Basal metabolic rate — 6. Heart rate 72. Radioscopy: heart normal, rather pronounced pulsations. Blood pressure 130/90. Electrocardiogram: certain laevogram. T 2 and T 4 very pronounced. PQ = 0.21 sec. No visible orthostatic alterations but after effort (stair-running) there appeared on one occasion a remarkable series of premature beats.

Briefly summarizing the various observations it may be said that

1. In no case were there any cardiac disturbances to be noted in the history.
2. The heart rate was in 4 out of 8 cases below 50. In one case (3) there was on the other hand tachycardia together with a rather enigmatic increase of the metabolic rate. In the other 4 cases where this rate was determined it was decidedly decreased.
3. The electrocardiogram revealed a pathological prolongation of the atrioventricular conduction time in 3 cases out of 8; in two out of these three cases the pulse rate was slow, in the third it was normal. Electrocardiogram after effort was determined only in one case which, then, did present a series of premature beats.
4. Radioscopy of the heart failed to disclose anything abnormal. The pulsations were often recorded as particularly strong, slow and pronounced.

Comment and discussion.

1. *The occurrence of cardiovascular symptoms in myasthenia.*

The material here presented will obviously substantiate the anticipation of solitary earlier authors that symptoms from the cardiovascular system may be encountered in myasthenia gravis. When Taquini, Cook and Schwab, belonging to a most distinguished school of medical research and presenting a very carefully examined material, nevertheless maintain a contrary opinion, two things will have to be remembered. Firstly, positive evidence is generally of more conclusive character than negative

observations. Secondly, an analysis of the Boston material is liable to impair the conclusions of the authors in question. Thus, some of their cases did present a more or less pronounced tachycardia, the heart rate being 80 or more in at least four cases (1, 5, 6, 7), if the instances above 50 years of age are ruled out. Further it was mentioned about at least three cases (4, 8, 12) that symptoms such as palpitations, dyspnoea at night, feeling that the heart was stopping had been noted in the history (cfr for example case 8, a man aged 22: »he had palpitations shortly after the onset of his myasthenia and tachycardia with the least excitement, but he has no cardiac symptoms now»). In my own material the venous pressure was not increased when registered, but in the Boston material it was sometimes higher than normal (cfr case 11 with a pressure of 17 cm of water). The authors mention that the examination and tests only were performed when all of the symptoms of myasthenia had appeared but in case (3) it is stated that »examination, *during the remission* (italics mine), showed no cardiac abnormality». Considering on the one hand these objections against the otherwise careful and valuable contribution of the Boston authors, on the other hand the positive evidence to be derived from my own material as well as from the other authors mentioned, the following conclusions seem warranted:

1. The cardiovascular system may present abnormalities in myasthenia gravis, although such is obviously not always the case.

2. These symptoms are not necessarily related to the severity of the case (cfr my own case 9) and may even represent the first symptom of the disease (cfr case 4).¹ As a rule, however, the cardiovascular symptoms seem to parallel the general muscular symptoms of myasthenia.

3. The symptoms may be represented in the history by dyspnoea and tachycardia, spontaneously or in connection with

¹ Everybody familiar with myasthenia gravis is aware of the fact that the disorder may be confined to a local muscular system for quite a long time; this system may be the striated muscles (for example diplopia) or the visceral muscles (for example the urinary bladder as in my own case 10; cfr Markeloff). The question may be raised whether perhaps the cardiac symptoms in case 4 might have been due to another disorder of the heart and accordingly have nothing to do with the myasthenia. On the one hand, however, no such disorder was to be elicited, on the other hand there was in the following evolution a close relationship between the general myasthenic symptoms and the heart symptoms; this goes also with regard to the prostigmin response.

remarked, however, that even in myasthenic cases with a long history no watch-glass nails seem to be induced.

3. The enlargement of thymus, as noted repeatedly in myasthenia gravis (cfr below) might perhaps be able mechanically to influence the nervous supply of the heart. This possibility, however, is very theoretical. In my own case (2) a pronounced tachycardia was to be observed and this case did present an enlarged thymus, but at least as far as the roentgenological evidence goes no other case in the present material did present such a thymus. It is moreover difficult to imagine how a moderately enlarged thymus could be responsible for such symptoms as f. ex. coronary pains.

4. The involvement of the heart itself in the myasthenia is a possibility which has to be considered for the following reasons:

a) The same histological alterations may be noted in the muscle of the heart as in the muscles of the skeleton (fragmentation of fibers, «lymphocytic» infiltrations).

b) It has been maintained that myasthenia may engage visceral muscles, such as those of the bladder or the ciliary and pupillary muscles of the eye (for references see Markeloff and Foxe); my own case 10 did exemplify the same matter (easily exhausted vesical musculature and accommodation of the eyes). If however such occasionally is the case it has to be remembered that the myocardial tissue is anatomically more closely related to the striated musculature than to the visceral muscles.

c) Although the cardiovascular symptoms when present in myasthenia often parallel the involvement of the striated musculature this is not necessarily the case. In case (4) cardiac symptoms appeared early in the history, when no definite myasthenia was as yet established and in case (9) pronounced cardiac symptoms including electrocardiographic changes were present also when the general myasthenic symptoms were moderate and no cyanosis or impaired respiration was to be registered.

Briefly summarizing it may be concluded that the cardiovascular symptoms to be noted in certain cases of myasthenia — tachycardia, cardiac pains, fluoroscopic and electrocardiographic phenomena, etc. — may be ascribed to two different factors, operating together in some instances and possibly as solitary causes in others; on the one hand the conditions induced by the

myasthenia of the striated musculature (anoxemia, possibly impaired venous onflow to the heart), on the other hand an involvement of the heart itself. It seems reasonable to assume that the first mentioned factor generally is the more important but it cannot be excluded that the second factor under circumstances may be at work. It may be added that the peculiar character of the cardiac contractions as studied by fluoroscopy, although possibly due to extracardial factors, yet conferred a general impression of a primary condition of the heart. Moreover, the extracardial factors are present in every severe case of myasthenia but cardiac symptoms are not. Finally it should be remembered that the heart, being derived from the cervical segments embryologically, represents a muscle which belongs to the same rostral region for which the myasthenia has a so decided predilection. That not every case of myasthenia does present cardiovascular symptoms may be due on the one hand to the general variability of the syndrome (one muscle being more engaged in one case, another in another case), on the other hand to the fact that the heart, although a diligent mechanism, nevertheless has its refractory period in which recovery may take place. On the other hand the question may well be raised whether the myasthenia occasionally may be confined to the heart. It is well known that the disorder at least temporarily may be limited to one group of muscles (for example the oculomotor system or the muscles of the throat). The large oxygen consumption of the heart when compared with other muscles will seem to favour its involvement in a disorder where exhaustion is about. As a matter of fact the cardiac symptoms introduced the myasthenia in case (4) of the present material. It seems entirely possible that certain enigmatic cardiac fatalities may be due to myasthenia.

3. *The nature of the cardiac involvement in myasthenia.*

In a previous paper we have maintained the opinion that the essential pathophysiological mechanism in myasthenia is represented by a disorder of the neuromuscular transmission at the end-plates. The acetylcholin liberated by the nervous impulse is too readily destroyed by the esterase activity of the blood, as

a rule probably because the amount of acetylcholin is too small¹. The effect of prostigmin is to depress the esterase activity, hence preventing a too rapid destruction of the acetylcholin. Similar opinions have been expressed by other authors (for references see Meredith 1941 and Pichler 1943), and although several questions in this connection remain to be answered the aspect just mentioned may serve as a working hypothesis. The conclusion should be that there is in myasthenia a deficiency of the »vagus stuff», acetylcholin. Applied to the heart it would mean that we have a deficiency heart of a special character. This is entirely compatible with the tachycardia so often to be noted in myasthenia and tallies well with the effect of prostigmin upon the cardiac activities (retardation of rate, prolongation of atrioventricular conduction time etc.; cfr. Ask-Upmark 1941).² With regard to the coronary system difficulties are to be encountered since it is generally assumed that cholinergic impulses are liable to constrict the coronary arteries, a conception recently substantiated by certain experimental observations in dogs: daily injections of large doses of acetylcholin were followed by fatal coronary artery and myocardial damage (Hall, 1939). In myasthenia, where a deficient amount of acetylcholin should be present, cardiac pains of coronary character will nevertheless be relieved by prostigmin. This may depend 1. upon the elimination of extracardiac causes of deficient oxygen supply (vide supra); 2. upon the amphotrope effect which may be noted with prostigmin (cfr Ask-Upmark 1941 and Lüscher 1940); 3. upon a change in the metabolism of the tissues (cfr Ask-Upmark 1941).³

There are certain topics which should be remembered in this connection. It is well known that potassium is apt to improve the condition in myasthenia as it is believed by stimulation of the liberation of acetylcholin (Russell and Stedman 1936). Potassium

¹ An analysis of this matter will be found in Ask-Upmark 2. That the esterase should be increased is another possibility which perhaps occasionally may occur but as a rule does not occur (cfr the investigation of Faber about the close relationship between serum albumin and cholinesterase).

² It has repeatedly been observed that the oculocardiac reflex should be depressed in myasthenia (Foxe, Salmon a. o.) which perhaps may support the apprehension of a »vagus deficiency».

³ That the effect should be confined to the first mentioned factor seems unlikely since certain instances of coronary insufficiency (without myasthenia) are liable to benefit from the use of prostigmin (Ask-Upmark, Citron).

is also with regard to the heart cholinergic and it is interesting to note that the first conception of a humoral transmission of nerve impulses is said to be represented by the observation of Howell of increased potassium level in the fluid perfusing an isolated mammalian heart during vagus stimulation (Best and Taylor 1937; see also Thomsen 1939). Cumings (1939) analysed the potassium content in various muscle disorders and found a low potassium level in the muscles in myotonia and a high potassium level in the muscles of myasthenia; prostigmin produced a rise in the potassium level in muscles in myotonia and a fall in potassium in myasthenic muscles. Whether corresponding changes are to be found in the heart we do not know, but considering the evidence already mentioned it seems entirely possible that this topic may be of importance.

Kalk and Brühl (1943) made an investigation about the tolerance of the body in various disorders to oxygen deficiency. It was found that if a person with normal or decreased tolerance to deficient oxygen supply was given acetyl-cholin the tolerance was more than doubled. The authors maintain that vagus stimulation, as established by acetyl-cholin, makes a man able to do with less oxygen. If there is a deficiency of acetyl-cholin as assumed in myasthenia, this would mean, if the conclusion might be converted, that such an organism is particularly susceptible to oxygen deficiency. Since the oxygen need of the heart is more than 5 times as great as that of striated muscles it is obvious that in such an organism particularly the heart is liable to suffer. It should also be observed that a certain oxygen deficiency really may be present in myasthenia, owing to the involvement in several cases of the respiratory muscles.

It is perfectly obvious that even provided that the hypothesis about a deficient acetyl-cholin mechanism will be confirmed, the pathogenesis of myasthenia will have to be investigated also along other lines. The presence of an endocrine factor seems to be substantiated by the enlargement of thymus (as registered post mortem in even as much as 50 % of the cases), by the alleged coincidence between myasthenia and thyreotoxicosis (not to be confirmed by the present material) and by the relationships with the gonadian events: the predilection for women in their mature age, the aggravation of the symptoms before the onset of the menstruation and the improvement which repeatedly (although not always,

cfr Tabachnich 1938) has been registered in connection with pregnancy.¹ The disturbance of the creatin metabolism to be observed in myasthenia has been connected with a disorder of the anterior pituitary system (Verzár, quoted by Meredith 1941). The multiplicity of the glands involved makes it reasonable to think of the pituitary system as connecting link and this aspect does not need to be impaired by the improvements allegedly to be achieved by thymectomy when the thymus is enlarged (the operation was introduced by Sauerbruch and has now been performed at least in 13 cases, as mentioned by Mc Eachern in a recent communication 1943). At least from theoretical point of view it would be instructive to observe the effect of a pituitary implantation in myasthenia gravis, although of course no lasting effect if any is to be expected. On the whole the therapy in myasthenia has to be very critically scrutinized, since an alleged improvement may be due to a spontaneous remission, so characteristic for the disease. This goes also, as far as we can see, for the thymectomies but of course not for the momentary efficiency of prostigmin. We have made different attempts to prolong the effect of injected prostigmin (adding adrenalin or zinc-protamin) but no convincing results have been achieved. It might be worth while to try an inoculation of prostigmin in tablets, thus along the same lines as with the replacement therapy in Addison's disease.

Besides of the endocrine factor the central nervous system has to be considered. Although myasthenia according to current opinion is probably localized to the periphery, reasonably the myo-neural junctions, there is a certain evidence suggesting a possible connection with the central nervous system. Thus, myasthenia has repeatedly been reported in connection with encephalitis (for references see Grönberg-Stenström 1929, Curschmann 1935, Salmon 1935, Meredith 1941; in my own material case (3) may or may not have been induced by encephalitis). In this regard, however, criticism is no doubt necessitated. In several instances of myasthenia no histological changes whatsoever are to be encountered in the brain. When such changes are met with the question may be raised

¹ With regard to this behaviour during pregnancy the possibility is of course always to be considered that the fetus is producing the substance which the mother is lacking (cfr the improvement of diabetes during pregnancy). The improvement, however, may appear already early in the course of pregnancy (see case 6).

whether they are of encephalitic character: the lymphoid infiltrations reported by Meredith in the perivascular spaces of medulla oblongata or by Zajewloschin (1933) in the hypothalamic region may just as well be secondary to the myasthenia, representing structures similar to those encountered in the muscles, remarkable but enigmatic. In such cases, on the other hand, where no post mortem examination has taken place the diagnosis encephalitis sometimes seems to be based on slender evidence only; if for example a transitory diplopia is to be noted in the history this phenomenon may just as well be due to other affections as to encephalitis; it may even have been the first symptom of the myasthenia itself. In instances, finally, where the diagnosis encephalitis seems to be established without reasonable doubt (with pleocytosis in the spinal fluid, etc.¹) the diagnosis myasthenia has to be scrutinized, since obviously a general asthenia with flaccid muscular tonus does not imply the presence of myasthenia, not even so if the electric reaction should be «myasthenic». With all these reservations it may be admitted that an involvement of the central nervous system at least occasionally may appear in myasthenia. Whether the myasthenia in some way or another may be related to functional occurrences in the nervous system (for example a reduced «cranial outflow») we do not know. The importance of the diencephalic region as a parasympathetic centre as well as a regulator of muscular tonus (cfr narcolepsy) is to be remembered in this connection. It has been pointed out (by Mosso, quoted by Markeloff) that individuals exhausted by mental work are apt to present a muscular condition similar to myasthenia.

4. *Dystrophia myotonica.*

The clinical contrast between myotonia and myasthenia was realized already by Knoblauch (quoted by Markeloff) and Buzzard (1906). The pharmacological contrast was stressed by Kennedy and Wolf (1937): prostigmin and ephedrin benefit myasthenia but render the myotonic condition worse, whilst the converse goes for quinin. A glandular antagonism was also to be observed since for example exophthalmic goiter occasionally is said to be accom-

¹ It is obvious that the perivascular infiltrations, when present in myasthenia, may induce a certain pleocytosis as well.

panied by a myasthenic condition whereas the metabolic rate frequently is lowered in myotonia; this observation, incidentally, was confirmed by the present material, although no improvement was attained by the administration of thyroid. Insulin is said to exaggerate myotonia but to improve myasthenia. Other details are to be had in the paper of Kennedy and Wolf.

With regard to the pathophysiology the current conception is that myasthenia is due to a disorder of the myoneural junction: as mentioned above a disproportion is to be assumed between the acetyl-cholin, liberated by the nervous impulse and the cholin-esterase to the effect that the acetylcholin becomes too readily destroyed. Myotonia on the other hand should represent the «look-ing glass» condition: acetylcholin is allowed to operate too long at the myoneural junctions, quinin being effective through its inhibition of acetylcholin. This aspect, maintained by Kennedy and Wolf in the study repeatedly quoted, seems as a matter of fact very appealing. An interesting application of this conception has recently been found by Feldberg (Cambridge) and Fessard (Paris)¹, who studied the electric organ of the torpedo fish. This organ is built up of plates «which are nothing but modified and exaggerated motor end plates lacking their muscle fibres which have degenerated during the period of embryonic growth» . . . The organ is connected with the central nervous system by large nerves, and impulses passing down these nerves lead to a simultaneous discharge of all plates producing an electric shock. Feldberg and Fessard were able to demonstrate the release of acetylcholin from the organ during stimulation of its nerves; moreover, if acetylcholin was injected arterially into the perfused electric organ it produced its electric effect. This beautiful substantiation of the chemical transmission of nervous impulses (which is said to have been anticipated by Elliott some 30 years ago) represents additional evidence for the importance of comparative anatomy and physiology for the interpretation of phenomena in clinical medicine (cfr. Ask-Upmark 1938).

As to the cardiovascular symptoms of the present material two observations seem to be particularly instructive: the bradycardia in 4 cases and the prolongation of the atrioventricular conduction

¹ Quoted by the Monthly Science News, June 1943, edited by the British Council, Stockholm.

time in 3 cases. Both these symptoms may as a matter of fact be ascribed to an abundant effect of the »vagus substance», acetylcholin. The contrast to the tachycardia in myasthenia gravis is striking and it may also be mentioned that bradycardia and prolongation of the PQ may be induced in myasthenia by prostigmin. It will thus appear as if the antagonism between myasthenia and myotonia would refer also to the condition of the heart. Since no extracardial factors (such as disturbed ventilation, etc.) can be assumed to operate upon the heart in myotonia this contrast constitutes in itself another evidence for the possibility of a direct involvement of the heart in myasthenia gravis.

Summary and conclusions.

1. The condition of the cardiovascular system was studied in 11 cases of myasthenia gravis and 8 cases of dystrophia myotonica. Earlier observations on this subject are reviewed.

2. In myasthenia gravis cardiac disturbances may be reported in the history: palpitations, tachycardia, cardiac oppression, and pains of coronary character. These symptoms are not necessarily related to the severity of the case.

3. Bedside analysis of myasthenia gravis showed tachycardia, as a rule normal blood pressure, in advanced cases acrocyanosis and clamminess of the hands. Fluoroscopy revealed rapid pulsations of small amplitude, converted by prostigmin into slow pulsations with large amplitude. Electrocardiography was normal in several cases, in other instances a depression of the ST and pathological T's may be noted, which changes got worse by work but were relieved by prostigmin.

4. In the dystrophia myotonica material the cardiac history was negative. In 4 out of 8 cases bradycardia was to be noted, in 3 out of 8 cases a pathologically prolonged atrioventricular conduction time. One case showed tachycardia. One case showed a bout of premature beats after effort.

5. The cardiac symptoms in myasthenia may be ascribed on the one hand to the conditions induced by the myasthenia of the striated muscles (the impaired venous circulation and the deficient respiration with resulting anoxemia), on the other hand to a direct

involvement of the heart itself. The symptoms will be instantaneously relieved by prostigmin.

6. The nature of the cardiac involvement in myasthenia gravis is discussed. Author arrives to the conclusion that in as much as the heart is engaged we have to do with a deficiency of the »vagus stuff», acetyl-cholin. Additional factors in the pathogenesis of myasthenia are briefly recollected. It is suggested to try inoculation of prostigmin in tablets. The removal of thymus should be encouraged until more evidence has been assembled.

7. The tachycardia in myasthenia contrasts to the bradycardia and the prolonged PQ to be observed in myotonia. The clinical, pharmacological and pathophysiological contrast between myasthenia and myotonia may hence also include the behaviour of the heart.

References.

- Adler, H.: 1939, Dtsch. med. Wo. schr. 65: 909. — Ask-Upmark, E.: 1) 1937, Nord. Med. Tidskr. 14: 1220. 2) 1939, Acta Psychiatr. et Neurol. 3) 1940, Svenska Läkartidningen. 4) 1941, Dtsch. Zschr. f. Kreislauff. 5) 1943, Svenska Läkartidningen. — Best and Taylor: 1937, Physiological Basis of Medical Practice. — v. Bonsdorff, B.: 1939, Acta Med. Scand. 100: 352. — Branch, C.: 1936, Am. J. Pathol. 12: 749. — Buzzard, F.: 1905, Brain, 28: 438. — Citron, H.: 1940, Schweiz. med. Wo. schr. p. 958. — Cumings, J. N.: 1939, Brain 62: 153 and 422. — Curschmann, H.: 1935, Med. Klinik, p. 1125. — Everts, W. H.: 1935, Bull. Neurol. Inst. N. Y., 4: 523. — Faber, M.: 1941, Serumcholinesterasens variationer, Brusck, Copenhagen. — Foxe, A. N.: 1928, J. Nerv. Ment. Dis. 68: 134. — Grönberg, A. and B. Stenström: 1929, Acta Med. Scand. 70: 179. — Hall, G. E.: 1939, Ann. Int. Med. 12: 907. — Hess Thaysen, E.: 1943, Ugesk. f. Laeg. 105: 329. — Kalk and Brühl: 1943, Klin. Wo. schr. p. 25. — Kennedy, F. and A. Wolf: 1937, Arch. Neur. Psych. 37: 68. — Knoblauch: 1906, Zbl. f. Nervenheilk. p. 605. — Lüscher, Marie: 1940, Zur Prostigmintherapie der Myasthenia gravis, Diss. Basel. — Laquer, L. and C. Weigert: 1901, Neurol. Centralbl. 20: 594. — Lewandowsky, M.: 1911, Handb. d. Neurol. Bd. 2, p. 210. — Markeloff, G. J.: 1912, Arch. f. Psych. 49: 482. — Mendel, K.: 1901, Neurol. Centralbl. — Meredith, J. M.: 1941, J. Nerv. Ment. Dis. 93: 185. — Moehlig, R. C.: 1940, J. A. M. Ass. 115: 123. — Mc Eachern, D.: 1943, Medicine, Febr. (quoted in Medical Letter 18). — Pichler, E.: 1943, Zschr. ges. Neur. u. Psych. 175: 358. — Russel, W. R. and E. Stedman: 1936, Lancet II: 742. — Salmon, A.: 1935, Rev. neurol. 63: 838. — Schlezinger, N.: 1940, Arch. Int. Med. 65: 60. — Tabachnick, H.: 1938, J. A. M. Ass. 110: 884. — Taquini, A. and Cook, W. T. and

Schwab, R. S.: 1940, *Am. Heart J.* 20: 611. — Thomsen, W.: 1939, *Brit. Heart J.* 1: 296. — Trabucchi: 1937. — Waring, J. and Ravin, A. and Walker, C. E.: 1940, *Arch. Int. Med.* 65: 763. — Wilbrand, H. and A. Saenger: 1900, *Die Neurologie des Auges*, Bergman, Wiesbaden. — Winkelmann, N. W. and M. T. Moore: 1937, *Arch. Neurol. Psych.* 37: 237. — Zajewloschin: 1933, *Z. Neurol.* 148: 28.

Aus der medizinischen Abteilung des städtischen Krankenhauses Kiveliä
zu Helsinki

Damäliger Vorstand: Prof. Dr. William Kerppola.

Die Atropinbehandlung des Folgezustandes der Encephalitis epidemica.

Von

ILMARI VARTIAINEN.

(Bei der Redaktion am 15. November 1943 eingegangen).

Einleitung und frühere Untersuchungen.

Nachdem die epidemische Enzephalitis (Economo, 1917) sich in den Nachkriegsjahren pandemisch fast über die ganze Erde verbreitet hatte, wurde die Behandlung des Folgezustandes, der sich früher oder später danach entwickeln kann, bald zu einer grossen Frage, deren Lösung wegen der enormen Verbreitung der Krankheit (Stern, 1922) und des grossen Elendes der von dem Siechtum Befallenen immer wichtiger wurde.

Die ersten zur Behandlung des Folgezustandes herangezogenen Mittel waren das Atropin und die nahe damit verwandten Alkaloide (Stern, 1922, Szyszk, 1923). Die gebrauchten Dosen waren indessen niedrig (Szyszk 2—4.5 mg pro Tag) und hielten sich im allgemeinen innerhalb der Grenzen der offiziellen Maximaldosen. Es wurde eine leichte Wirkung auf den Speichelfluss, die Rigidität und den Tremor erzielt, die jedoch im Verlauf von zwei Wochen vorüberzugehen begann.

Die Beobachtung Bremers (1925), dass das Blutserum der an dem Folgezustand der Enzephalitis leidenden Patienten (bei 3 von 6 Patienten) ein stärkeres Bindungsvermögen für Atropin

aufwies, und dass zwei Patienten auch klinisch eine grössere Atropintoleranz als Gesunde zu haben schienen, führte im Hirsauer Sanatorium zu einer neuen Behandlungsmethode der Krankheit mit grossen Atropindosen, die die von den verschiedenen Pharmakopöen vorgeschriebenen Maximaldosen bedeutend überstiegen. Die ersten mit der Behandlungsmethode gemachten Erfahrungen wurden von Kleemann (1929) und Roemer (1931) veröffentlicht.

Kleemann und Roemer bedienten sich einer $\frac{1}{2}$ -prozentigen Atropinsulfatlösung. Das Verfahren ist folgendes. Die Arznei wird den Kranken dreimal täglich tropfenweise verabreicht. Indem man mit einem Tropfen beginnt, wird die Dosis in Zwischenräumen von einigen Tagen allmählich vergrössert, bis keine deutliche Abnahme der Symptome mehr stattfindet. Hiernach wird die Dosis solange vermindert, bis die Krankheitssymptome wieder stärker zu werden anfangen. Auf diese Weise, durch Vergrössern und Verkleinern der Dosis, versucht man die optimale Dosis für den jeweiligen Patienten herauszufinden, wonach man die Behandlung durch eine Verabreichung von Atropin in Tabletten fortsetzen kann, um die Zersetzung in der Lösung zu vermeiden. Kleemann erwähnt die Behandlung von 37 Patienten mit Tagesdosen von 6—78 mg, meistens jedoch unter 21 mg. In der ersten Publikation Roemers ist die Anzahl der Fälle auf 104 gestiegen und auch die Dosierung offenbar höher, nämlich

in 30 Fällen bis zu 15 mg pro Tag

» 40	»	»	» 30	»	»	»
» 14	»	»	» 45	»	»	»
» 11	»	»	» 60	»	»	»
» 3	»	über	60	»	»	»

Nach Roemer kann man mittels der Atropinbehandlung die Symptome des Folgezustandes der Enzephalitis oft vollständig oder fast vollständig beseitigen. Von seinen 104 Patienten, von denen vor der Behandlung 95 arbeitsunfähig und 9 teilweise arbeitsfähig waren, waren nach der Behandlung nur 22 arbeitsunfähig, 19 teilweise und 57 völlig arbeitsfähig. Am stärksten wirkte die Behandlung auf den Speichelfluss, die Pro- und Retropulsion sowie die Kau- und Schlingschwierigkeiten ein.

Die Behandlung des Folgezustandes der Encephalitis epidemica mit grossen Atropindosen erlangte nach den Publikationen Klee-

manns und Roemers eine grosse Verbreitung und ermutigende Mitteilungen von mehr oder weniger grossen Erfolgen veröffentlichten Stemplinger (1930, 24 Patienten, Tagesdosen 7.5—15 mg), Lewenstein (1931, 30 Patienten, 7—20 mg), Fattovich (1931), Schenk (1931, 10 Patienten, 4—16 mg), Braune (1931, 13 Fälle, 2—25 mg), Hess (1931), Krahll (1931, 1 Fall), Muntner (1931, Dosen 2—7.5 mg), Cohn (1932, 11 Fälle), Teenstra und Visser (1932), Lisak (1932, 16 Fälle, 4.5—12 mg), Ehrenberg (1932, 5 Fälle, 9—46.5 mg), Busse (1932, 130 Fälle, durchschn. Tagesdosis 20—30 mg, vgl. auch Fleck, 1933), Flinker (1932, 2 Fälle, 13—18 mg), Kinberg (1933, 6 Fälle, 4.5—19.5 mg), Augustin (1933, 1 Fall, 11 mg), Pappenheim (1933, 3 Fälle, 9 mg), Marinesco und Façon (1934, 1936, über 200 Patienten, Tagesdosen bis zu 60 mg, am gewöhnlichsten 10—15 mg), Koenen (1934, 1 Fall, 9—19 mg), Hagström (1934, ca 150 Fälle, 9—33 mg), Duthoit und Sence (1934, 3 Fälle, 12—25 mg), Golse (1934, 14 Fälle, 5—23 mg), Vartiainen (1935, 20 Fälle, 4—26 mg), Nielsen (1935, 16 Fälle, 12—36 mg), Wuite (1935?, 22 Fälle, 4.5—13.5 mg), Malmros (1936, 23 Fälle, 3—75 mg), Hall (1937, 58 Fälle, Tagesdosen bis zu 54 mg, durchschn. 18.5 mg), Grewel (1938, 28 Fälle, 3—40 mg), Jewett, Rosow und Pumpian-Mindlin (1938, 38 Fälle, 7.5—52.5 mg).

Als Nebenwirkungen des Gebrauchs grosser Atropindosen, die Kleemann angeblich gar nicht gesehen hat, erwähnt Roemer in 59 Fällen Trockenheit des Mundes, in 46 Übelkeit und Erbrechen, in 44 Schwindelgefühl, in 12 Schwierigkeiten der Blasenentleerung, in 16 Herz- und Blutgefässstörungen, in 15 psychische Störungen und in 23 Fällen keine Nebenwirkungen. Siegmund (1935) führt, auf 6 Sektionen gestützt, die Bildung eines Megasismoideums an. Die Kranken waren plötzlich an Ileus oder akuter Magenerweiterung gestorben. Veränderungen der Motilität des Magen-Darmkanals stellte auch Brednow (1935) röntgenologisch nach einer 4-wöchigen Verabreichung von 10—20 mg grossen Tagesdosen fest. An sonstigen Nebenwirkungen werden erwähnt: durch Austrocknung des Mundes bedingte Schlingbeschwerden, Darm- und Blasenstörungen (Muntner, 1931, Malmros, 1936), Appetitlosigkeit und Durchfälle (Marinesco und Façon, 1936), choreatische Bewegungen (Sahlgren, 1937), Psychosen (Grewel, 1938), Schwindel, Verwirrung und Halluzinationen (Jewett, Rosow und Pumpian-Mindlin, 1938) sowie Hyperthermie (Hall, 1937).

Beim plötzlichen Weglassen grosser Atropindosen werden als Abstinenzsymptome Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Schwitzen und Speichelfluss angeführt (Kleemann, 1929, Busse, 1932, Flinker, 1932, Fleck, 1933, van der Meulen, 1933 und Koenen, 1934).

Ergebnisse der Atropinbehandlung in dem Krankenhaus Kiveli.

Tab. I enthält eine Zusammenfassung über die Wirkungen grosser Atropindosen auf die Symptome von 31 am Folgezustand einer Enzephalitis leidenden hauptsächlich im Krankenhaus Kiveli behandelten Patienten. Ausser 20 in der früheren Publikation des Verfassers (Vartiainen, 1935) erwähnten Fällen sind einige später in besagtem Krankenhaus behandelte und einige Fälle aus der Privatpraxis des Verfassers einbegriffen. Die gebrauchten Tagesdosen schwankten im allgemeinen zwischen 4 und 20 mg Atropinsulfat. Die grösste verabreichte Tagesdosis betrug 26 mg,

Tabelle I.

Die Wirkungen grosser Atropindosen auf die Symptome von 31 Patienten mit Folgezustand der Encephalitis epidemica

Postenzephalitisches Symptom	Vorkommen des Symptoms	Starke Wirkung	Schwache Wirkung	Keine Wirkung
Schlaflosigkeit	6	2	2	2
Rigidität	25	2	17	6
Vorgebeugte Haltung	12	0	4	8
Pro- und Retropulsion	4	0	1	3
Spärlichkeit und Trägheit der Bewegungen	13	1	7	5
Maskenhafter Ausdruck	18	1	7	10
Sprechstörungen	14	1	5	8
Mikrographie	1	0	1	0
Tremor	24	3	10	11
Augenmuskelkrämpfe	7	0	4	3
Ticks	1	0	0	1
Bradyphrenie	8	0	3	5
Speichelfluss	13	10	3	0
Vermehrte Schweissekretion	10	6	4	0
Vermehrte Hautfettausscheidung	18	4	14	0
Darmstörungen	2	1	1	0
Schmerzen	4	1	1	2

die bei einer der Patientinnen einen psychosenartigen Zustand hervorrief. Zu grösseren Dosen glaubte man nicht übergehen zu können, weil die Symptome nicht mehr abnahmen oder weil sich schädliche Nebenwirkungen einstellten.

Die Atropinbehandlung wirkte in der Hauptsache und schon in kleinen Dosen auf die bei den betreffenden Patienten vorkommenden Störungen der vegetativen Funktionen, insbesondere auf die Sekretionsanomalien. Die Wirkung auf die Rigiditätssymptome war geringer. Bei hyperkinetischen Zuständen war das Ergebnis im allgemeinen noch unbedeutender.

Die Nebenwirkungen grosser Atropindosen gehen aus Tab. II hervor.

Tabelle II.

Die Nebenwirkungen grosser Atropindosen auf 31 Patienten mit Folgezustand der Encephalitis epidemica.

Nebenwirkungen	Vorkommen der Nebenwirkung	Starke Nebenwirkung	Schwache Nebenwirkung
Schlaflosigkeit	1	0	1
Psychische Störungen	3	0	3
Lesestörungen	18	10	8
Sinken der Säurewerte des Magens	9	5	4
Beschleunigung der Herztätigkeit	12	0	12
Unregelmässigkeit des Pulses	0	0	0
Blutdruckssteigerung	3	0	3
Erbrechen	6	3	3
Obstipation	8	2	6
Blasenstörungen	9	2	7
Gewichtsabnahme	2	1	1
Störungen des Wasserhaushalts	2	0	2
Amenorrhoe	2	1	1

Ausserdem trat bei allen Patienten eine mehr oder weniger starke Austrocknung des Mundes ein, die gewöhnlich bei fortgesetzter Verabreichung derselben Dosis abnahm. Bei einem Kranken musste die Atropinbehandlung wegen Entleerungsschwierigkeiten der Harnblase aufgegeben werden. In der früheren Publikation des Verfassers sind die Behandlungsergebnisse von 11 Patienten eingehender geschildert worden.

Fleck (1933) lenkt die Aufmerksamkeit auf »die auffallende Seltenheit der Todesfälle an Tuberkulose bei Enzephalitiskranken« (1: 197). Aus meiner früheren Patientengruppe sind 2 später an Lungentuberkulose gestorben. Ausserdem ist 1 einer Bronchopneumonie, 1 einer Art Hyperthermicanfall erlegen und 1 schwerkranker sprech- und bewegungsunfähiger Patient ohne ersichtlichen Grund eingegangen.

Mit der sog. bulgarischen Kur ist im Krankenhaus Kivelä nicht experimentiert worden.

Versuche zur Klarlegung des Mechanismus der Atropinbehandlung.

Beim Betrachten der Resultate der Atropinbehandlung im Schrifttum richtet sich die Aufmerksamkeit auf die relativ grossen Verschiedenheiten, die die einzelnen Autoren z. B. hinsichtlich der Rückkehr der Arbeitsfähigkeit vorbringen (vgl. Roemer, 1931, Lewenstein, 1931, Hagström, 1934 und Vartiainen, 1935). Ebenso liegen abweichende Angaben beispielsweise über den Einfluss der Atropinbehandlung auf den Tremor vor (vgl. Kleemann, 1929 und Fleck, 1933). Neben anderen Gründen liegt die Ursache für die Erzielung verschiedenartiger Ergebnisse sicherlich darin, dass sich die Beurteilung der Ergebnisse in der Hauptsache auf subjektive Schätzungen (des Arztes oder des Patienten) gründet. Dies deswegen, weil objektive, auf alle Patienten anwendbare Methoden schwer zu finden sind.

Wuite hat zwar in seiner Dissertation einige Tremorregistrierungen vor und nach der Behandlung ausgeführt und eine Abnahme oder das Aufhören des Tremors festgestellt. Yoshida und Imai (1934) haben den postenzephalitischen Rigor bei dem Vergleich der Atropin- und Skopolaminwirkungen registriert.

In der früheren Publikation hat der Verfasser erwähnt, dass die Wirkung der Atropinbehandlung auf den Tremor bei den Patienten gering war. Auch in schweren Fällen stellte sich wohl oft eine gewisse Wirkung ein; aber nur in einem leichten Falle wurde mit Atropin eine merkbare Wirkung zustandegebracht. Als danach ein Patient ins Krankenhaus kam, bei dem der Tremor durch die Atropinbehandlung ganz zum Verschwinden gebracht wurde, beschloss der Verfasser, die Wirkungen der Atropinbehandlung auf den Tremor durch Tremorregistrierungen zu untersuchen.

Der in Frage stehende Patient war ein 42-jähriger Mann, der 1919 an einer leichten Enzephalitis erkrankt war. 1922 begann der Patient im rechten Daumen zeitweise Zuckungen wahrzunehmen, die im Laufe der Jahre stärker wurden und sich über die ganze rechte obere Extremität ausbreiteten. Bei der Aufnahme ins Krankenhaus (27. 2. 36) bestand am rechten Arm ein kräftiger Schütteltremor, dessen Amplitude 7—10 cm betrug. Gleichzeitig war die Extremität etwas rigid. Der Patient bot überdies leichtes Schwitzen und Speichelfluss dar.

Versuchsanordnung. Der Tremor wurde auf dem berussten Zylinder eines Kymographion mittels eines 30 cm langen Hebels registriert, dessen Achse 10 cm von der zeichnenden Spitze ent-

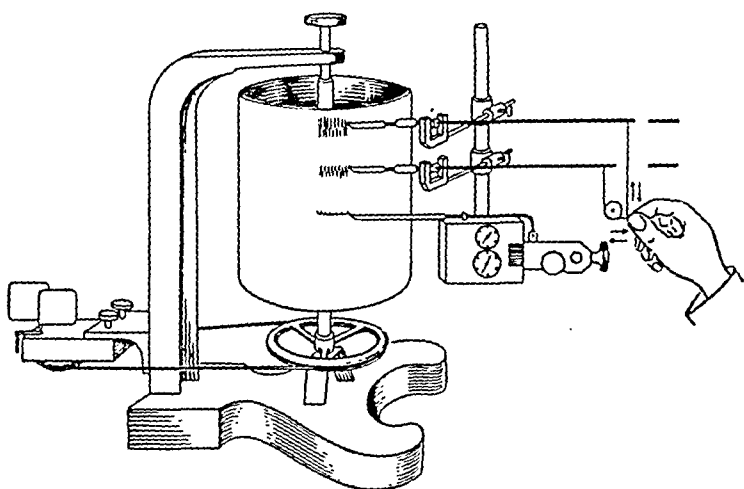


Abb. 1. Apparatur zur Tremorregistrierung. Der obere Hebel registriert die vertikalen der untere die horizontalen Tremorschläge.

fernt lag. Der Kranke hielt einen Faden fest, der am Ende des längeren (20 cm) Hebelarms befestigt war. An dem kürzeren Hebelarm war ein Gewicht so angebracht, dass es sofort herabsank, wenn die Fadenspannung nachliess m. a. W. wenn die Hand des Patienten nach oben stieg. Beim Bewegen der Hand nach abwärts wiederum hob sich die Zeichenspitze nach aufwärts. Auf diese Art wurden in der Vertikalrichtung erfolgende Ausschläge der Hand, im Verhältnis 1:2 verkleinert, registriert (Abb. 1). Bei dem grössten Teil der Versuche wurden gleichzeitig auch die in der Horizontalrichtung stattfindenden Ausschläge der Hand mittels eines ähnlichen Hebels registriert. Der hieran befestigte Faden war jedoch rechtwinklig so über eine kleine Rolle geführt, dass sein Endteil in

Abb. 2. Tremorkurve einer gesunden Person.

die horizontale Lage geriet. Mit Hilfe einer speziellen Zielvorrichtung war es dem Patienten während des Versuches möglich seine Hand an derselben Stelle zu halten, zu deren verschiedenen Seiten der Ausschlag erfolgte.

Ein zu starker Tremor eignete sich nicht zur Registrierung. Die Amplitude musste am liebsten unter 5 cm sein.

Bei der Darstellung der Resultate sind regelmässig zwecks Raumersparnis nur die vertikalen Kurven verwendet worden.

Zur Erleichterung des Vergleichs gebe ich in Abb. 2 die von einer gesunden Person gezeichnete Tremorkurve wieder.

Wirkung einer Atropineinzeldosis. Zunächst wurde die Wirkung einer einfachen Atropindosis auf den Kranken untersucht. Zwei Jahre zuvor hatte der Patient aus Versehen bei Beginn der Atropinbehandlung 3.75 mg Atropinsulfat auf einmal erhalten. Der Patient gibt an, dass ihm der Mund austrocknete, trübe vor den Augen und der Kopf schwer wurde, und dass ihm schwindelte. Der Schwindel ging vorüber, wenn er lag. Der rechte Arm kam ihm auffallend steif vor. Er hatte sich nicht erbrochen.

Nachdem er 9 Tage frei von Atropin gewesen war, erhielt der Patient am Versuchstage nach 12-stündigem Fasten 2.5 mg Atropinsulfat (entsprechend 10 gtt der $\frac{1}{2}$ -prozentigen Lösung) in 100 cm³ Wasser gelöst. Diese Dosis, dreimal täglich verabreicht, genügte aufgrund der früher gewonnenen Erfahrung, um den Kranken dauernd tremorfrei zu erhalten. Der Tremor des Patienten wurde anfangs viertelstundenweise registriert. Gleichzeitig wurden Beobachtungen über das subjektive und objektive Befinden des Kranken angestellt. Nachstehend die während dieses Versuches gemachten Beobachtungen (Tab. III und Abb. 3).

Wie aus dem oben Dargestellten hervorgeht, genügten 2.5 mg Atropinsulfat, in einer Einzeldosis verabreicht, bei weitem nicht, um den Tremor, auf den jedoch eine gewisse Wirkung ausgeübt wurde, zu beseitigen. Zeitlich entfiel die Atropinwirkung auf den

Tabelle III.

Wirkung einer Atropineinzeldosis.

Zeit		
12.00	Patient hat einen mächtigen Schütteltremor in der rechten Hand, die zugleich etwas rigid ist. Geringer Speichelfluss. Pulsfrequenz 95. Atropinsulfat 2.5 mg in 100 cm ³ Wasser auf leeren Magen.	Die Tremorkurve (Abb. 3) weist die starken Ausschläge der Hand aus. Gleichzeitig sieht man, dass die Hand schon zu Anfang des Versuches zu sinken beginnt (Kurve steigt). Nach Verlauf von etwa ½ Min. ist die Hand so herabgesunken, dass die Registrierung nicht mehr fortgesetzt werden kann.
12.15	Nichts Besonderes.	Tremorkurve wie oben.
12.30	Leichtes Schwitzen. Eigentümliches Druckgefühl am Kopf. Trübe vor den Augen. Puls 100.	Tremorkurve wie oben.
12.45	Kopfdruck vermehrt. Trübe vor den Augen. Schwindel.	Tremorkurve wie oben.
13.00	Lippen trocken. Kopfdruck. Schwindel. Puls 108.	Tremorkurve wie oben.
13.15	Mund stärker trocken. Kopfdruck vermindert. Ohrensausen. Schwindel wie oben. Augen werden rigid, Blick nach der Seite erschwert. Kein Nystagmus. Puls 120.	Tremorkurve wie oben.
13.30	Rechte Hand stark rigid. Sprache schwerfällig. Beim Stehen Schwindel. Legt sich nieder. Puls 106.	Tremorkurve wie oben.
13.45	Befinden gebessert. Schläfrig. Kopfdruck sehr gering. Kein Ohrensausen mehr. Rigidität und Trübung der Augen vermindert. Mund nach wie vor trocken. Rigidität des rechten Arms viel geringer. Puls 118.	Tremorkurve wie oben.
14.00	Befinden weiter gebessert. Druckgefühl im Kopf verschwunden. Schläfrig. Mund noch trocken. Sprache gebessert. Rechter Arm etwas rigider.	In der Kurve geringe Abschwächung des Tremors. Hand sinkt rasch.
14.15	Befinden weiter gebessert. Schläfrig. Mund weniger trocken. Sprache gut. Rigidität des Arms vermindert. Puls 96.	Tremorkurve wie oben.

Zeit		
14.30	Wie oben.	Tremorkurve wie oben.
14.45	Fühlt sich jetzt nach seiner Meinung besser als vor der Atropindosis. Schläfrig. Mund weniger trocken. Beim Bewegen des rechten Arms wird im M. biceps ein schwaches Zahnradphänomen empfunden.	Tremor zunächst relativ gelinde. Hand sinkt rasch, aber Pat. kann sie mehrmals bis dicht an die Anfangsstelle heben. Nach Verlauf einer Min. vermag er seine Hand nicht mehr nennenswert zu erheben. Sie fängt allmählich an immer stärker zu zittern, sodass die Registrierung schliesslich unmöglich wird.
15.00	Wie oben. Puls 93.	Tremor deutlich verstärkt. Vermag die Hand nicht nennenswert nach aufwärts zurückzuführen. Kurve erinnert an die um 14.45 erhaltene.
15.15	Schläfrig. Austrocknung des Mundes sehr gering. Puls 92.	Tremorkurve wie oben.
15.30	Wie oben. Rechter Arm etwas rigid.	Tremorkurve wie oben.
15.45	Wie oben.	Tremor etwas geringer. Vermag bei Aufforderung die Hand etwas zu heben.
16.00	Wie oben. Puls 85.	Tremorkurve wie oben.
16.15	Schläfrig. Rigidität des Armes fast verschwunden. Puls 80.	Tremor wie oben. Vermag aber den Arm bei Aufforderung nicht zu heben.
16.45	Mahlzeit.	
17.30	Ist etwas umhergegangen. Puls 112.	Tremor vielleicht etwas geringer als zu Anfang.
18.00	Etwas müde. Fühlt sich besser als vor der Atropindosis. Mund nicht trocken. Augen nicht trübe. Puls 110.	Tremorkurve wie um 12.00.
19.00	Wie oben.	Tremorkurve wie oben.
12.00	Am folgenden Tage: Nicht müde. Speichelfluss und leichtes Schwitzen. Schwäche in den Beinen. Zittert stärker. Puls 100.	Tremorkurve wie oben.

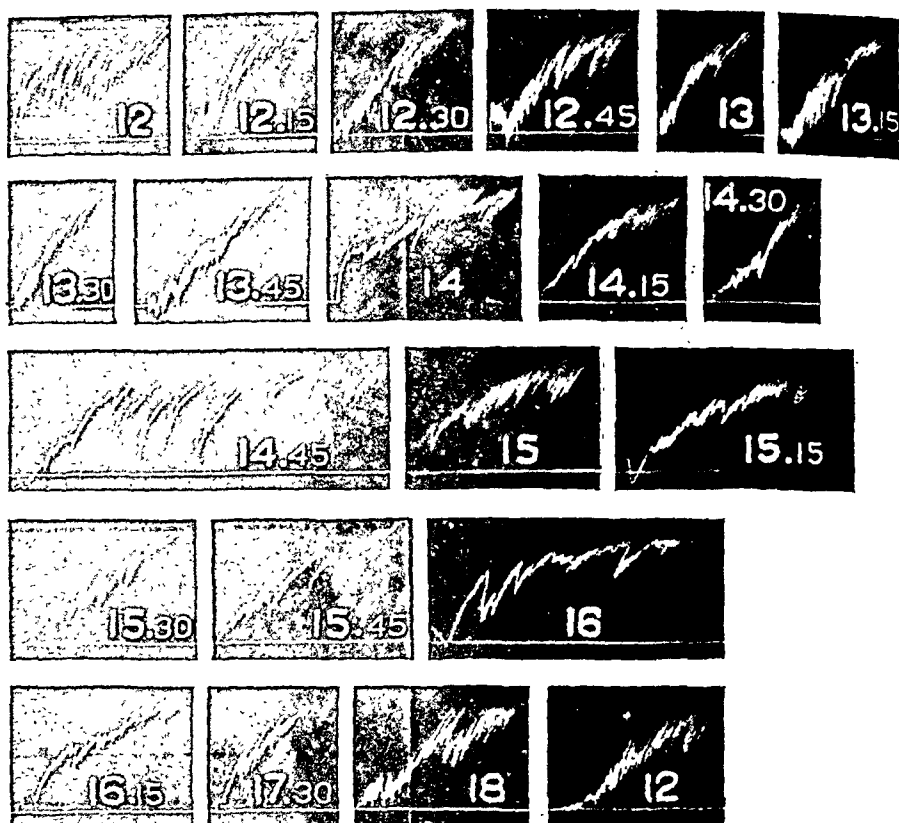


Abb. 3. Wirkung einer Atropineinzeldosis. Die Ziffern bedeuten Angaben der Tageszeit (vgl. Tab. III). Skalen für Zeitbezeichnung und Tremoramplitude die gleichen wie in Abb. 4. Von 14 Uhr an Wirkung des Atropins auf den Tremor. Längere Registrierungszeiten. Stärkste Wirkung um 14.45 Uhr. Kann die sinkende Hand mehrmals heben. Um 18 Uhr die Wirkung vorbei.

Tremor auf einen Zeitpunkt, wo die Wirkungen auf die Pulsfrequenz und die Speichelsekretion schon deutlich im Vorübergehen begriffen waren.

Atropin in täglich steigenden Dosen. Danach wurde mit dem Kranken in der Weise experimentiert, dass die Atropindosis täglich so gesteigert wurde, wie es Tab. IV ausweist.

Aus der Tabelle geht hervor, dass der Speichelfluss bei gesteigerter Dosierung in Mundtrockenheit umschlägt, woran sich der Kranke trotz der fortgesetzten Vermehrung der Dosis jedoch rasch

zu gewöhnen scheint. Eine etwas höhere Dosierung ruft leichte Übelkeit hervor, die jedoch bei Fortdauer derselben Dosierung verschwindet.

Tabelle IV.

Atropin in täglich steigenden Dosen (vgl. Abb. 4).

Datum	Atropinsulfat in $\frac{1}{2}$ -prozentiger Lösung g/l 3mal täglich	Entspricht Atropinsulfat mg pro Tag	Kurve Nr	Bemerkungen
14. 12. 36	1	0.75	19	
15. 12. 36	2	1.5	20	Subjektiv besser. Speichelfluss vermindert.
16. 12. 36	3	2.25	21	
17. 12. 36	4	3.0	22	Nach Atropin Mund eine Stunde lang trocken.
18. 12. 36	5	3.75	23	Mund trocken.
19. 12. 36	6	4.5	24	Lesen erschwert.
20. 12. 36	7	5.25	25	Keine Austrocknung des Mundes.
21. 12. 36	8	6.0	26	Keine Austrocknung des Mundes.
22. 12. 36	9	6.75	27	Mund trocken.
23. 12. 36	10	7.5	28	Mund weniger trocken. Leichte Übelkeit.
24. 12. 36	10	7.5	29	Mund stärker trocken.
25-27. 12. 36	10	7.5		
28. 12. 36	10	7.5	30	Sehr geringe Austrocknung des Mundes. Leichte Übelkeit.
29. 12. 36	11	8.25		
30. 12. 36	11	8.25	31	Sehr geringe Austrocknung des Mundes. Übelkeit.
31. 12. 36— 10. 1. 37	11	8.25		Leichte Übelkeit.
11. 1. 37	11	8.25	32	Austrocknung des Mundes sehr gering. Keine Übelkeit.

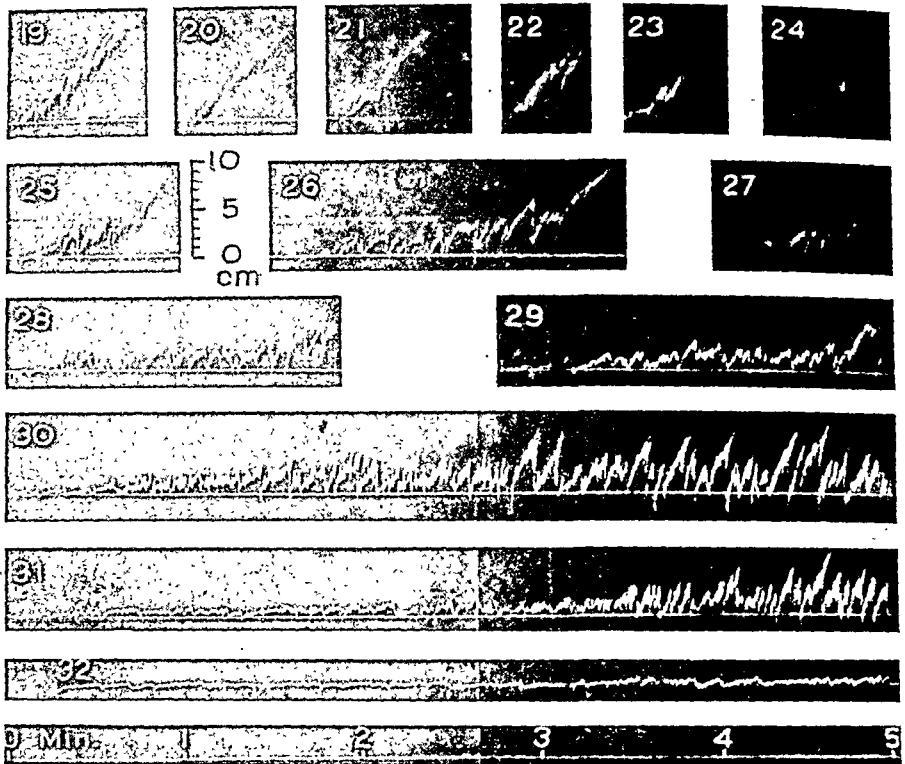


Abb. 4. Kurven 19—32. Atropin in täglich steigenden Dosen (vgl. Tab. IV). Tremoramplitude in cm. Zuunterst Zeitskala in Minuten. Die Skalen gelten auch für die anderen Abbildungen. Wirkung auf den Tremor von Kurve 23 ab (Atropinsulfat 3.75 mg pro Tag). Interessant ist die Besserung der Wirkung bei der mehrere Tage fortgesetzten Verabreichung der gleichen Dosis von 7.5 mg pro Tag (Kurven 28, 29 und 30) sowie von 8.25 mg pro Tag (Kurven 31 und 32).

Aus Abb. 4 ersieht man eine Wirkung auf den Tremor von Kurve 23 (deutlicher 24) ab. Die Tremorschläge werden insbesondere anfangs kleiner und beim Sinken der Hand (Steigen der Kurve) vermag der Patient dieselbe immer öfter in das richtige Niveau zu erheben, und die Registrierung kann immer längere Zeiten anhalten. Interesse erregt der Umstand, dass die Registrierungskurve bei der mehrere Tage fortgesetzten Verabreichung einer Dosis von 10 Tropfen allmählich besser wird (Kurve 28, 29 und 30). Noch schöner kommt die zunehmende Wirkung der fortgesetzten gleichen Dosierung heraus, wenn man die Kurven 31

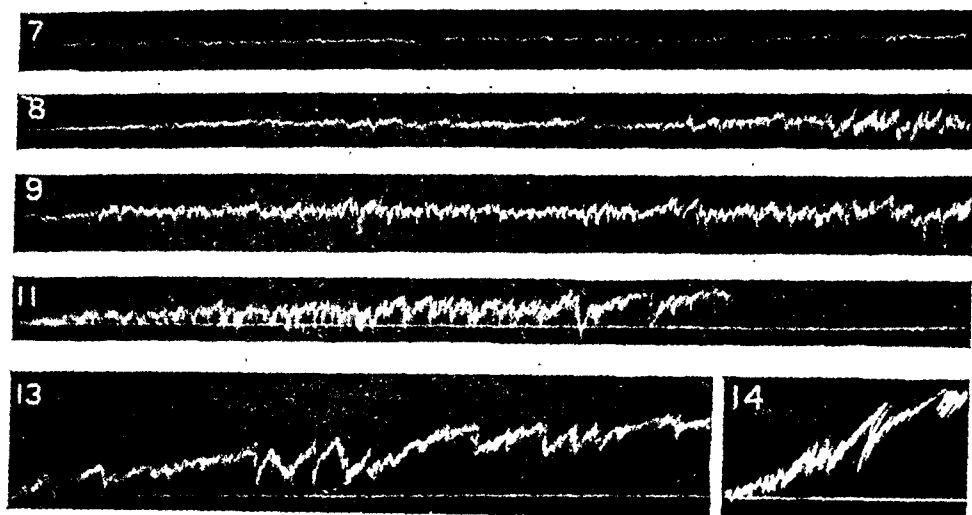


Abb. 5. Wirkung des Abbrechens der Atropinbehandlung. Der Tremor kehrt zurück. Die Registrierungen werden kürzer. Immer stärker werdendes Sinken der Hand.

Kurve 7: Atropin 18 gtt dreimal (= 13.5 mg pro Tag)

Kurve 8: I Tag ohne Atropin

Kurve 9: II Tag ohne Atropin.

Kurve 11: III Tag ohne Atropin

Kurve 13: V Tag ohne Atropin

Kurve 14: VI Tag ohne Atropin, die Atropinwirkung fast vollständig verschwunden.

und 32 vergleicht, wo der Tremor bei einer Dosierung von 11 Tropfen schliesslich beinahe vollkommen verschwindet. Die Dosierung wurde langsamer (durch Steigern der Einzeldosis um 1 Tropfen pro Woche) zu der bei diesem Patienten grössten Menge bis auf 18 Tropfen gesteigert (= 13.5 mg Atropinsulfat pro Tag). Es wurden mehrere Registrierungen während der verschiedenen Dosierungen vorgenommen, aber die Kurven erinnern am ehesten an Kurve 32.

Abbrechen der Atropinbehandlung. Abb. 5 weist die Wirkung des Abbrechens der Atropinbehandlung auf den Tremor aus. Der Kranke hatte vor dem Versuch lange Zeit relativ hohe Atropindosen, zuletzt Dosen von 16, 17 und 18 Tropfen dreimal täglich auf je eine Woche bekommen.

Als die Atropinbehandlung plötzlich unterbrochen wurde, erbrach sich der Patient wiederholt am ersten Tage. Am zweiten

bestand noch deutliche Übelkeit, aber am dritten nicht mehr. Vom Abend des dritten Tages ab traten Schweisse auf.

Aus Abb. 5 ersieht man die allmähliche Rückkehr des Tremors. Kurve 13 lässt erkennen, dass die Wirkung des Atropins auf den Tremor noch am fünften Tage nach dem Abbrechen der Behandlung nicht ganz vorbei war. Erst am sechsten Tage (Kurve 14) ist die Wirkung fast vollständig verschwunden.

Wirkung des Atropins im Vergleich zu den Wirkungen des l-Hyoscyamins. Wie bekannt, ist das Atropin ein racemisches Gemisch aus gleichen Teilen l- und d-Hyoscyamin. Die peripheren Wirkungen des Atropins rühren in der Hauptsache vom l-Hyoscyamin her, das auch z. B. auf die Nervenendigungen der Speicheldrüsen, des Herzens und der Iris etwa zweimal so stark wie Atropin wirkt. Die zentralen Wirkungen des Atropins (z. B. auf das Rückenmark des Frosches) dagegen sind nach Cushny (1924) vorwiegend auf das d-Hyoscyamin¹ zurückzuführen.

Ein Vergleich zwischen den Wirkungen der beiden optischen Antipoden in der Behandlung des Folgezustandes der Enzephalitis wäre offenbar vom theoretischen Standpunkt äusserst interessant. Weil jedoch d-Hyoscyamin nicht im Handel ist, stellte ich Vergleiche zwischen Atropin und l-Hyoscyamin an.

Zu den Untersuchungen wurde derselbe Patient wie oben herangezogen. Die Versuchsserie wurde im Dezember 1936 begonnen und im Mai 1938 beendet. Sie dauerte also beinahe 1 ½ Jahre. Dem Patienten wurde dreimal täglich zuerst ½-prozentige Atropinsulfatlösung in folgenden Einzeldosen verabreicht: 10, 11, 12, 10, 8, 7, 6, 5, 6, 7, 8, 4, 5 und 6 Tropfen. Dann erhielt er ¼-prozentige l-Hyoscyamin(Hydrobromid)lösung in Dosen von 6, 7, 8, 9, 10, 11, 9, 8, 7, 6 und 5 Tropfen und schliesslich wieder Atropin in Dosen von 5, 6, 7, 8, 9, 10 und 11 Tropfen. Die jeweilige Dosierung wurde wenigstens 10 Tage beibehalten. In der zweiten Hälfte jeder Dosierungszeit wurden an mehreren verschiedenen Tagen Registrierungen ausgeführt. Alles in allem wurden in dieser Versuchsserie über 130 Registrierungen vorgenommen.

Als Beispiel für die Ergebnisse sind in den Abb. 6—15 die beim Senken der l-Hyoscyamindosis von 10 auf 6 Tropfen und beim Steigern der Atropindosis von 6 auf 10 Tropfen erhaltenen Regi-

¹ Susanna (1930) ist in seiner Arbeit zu abweichenden Ergebnissen gekommen.

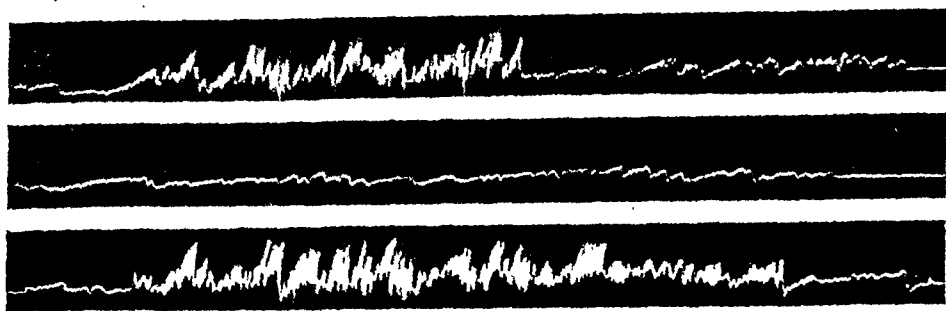


Abb. 6. In Abbildungen 6—15 Wirkung des Atropins im Vergleich zu den Wirkungen des l-Hyoscyamins. Ein Teil einer 1 ½ Jahre langen Untersuchungsserie. Die Kurven sind an verschiedenen (letzten) Tagen der wenigstens 10-tägigen Versuchsperioden mit gleicher Dosierung registriert worden. Abb. 6: l-Hyoscyaminhydrobromid in $\frac{1}{4}$ -prozentiger Lösung 6 Tropfen dreimal täglich.

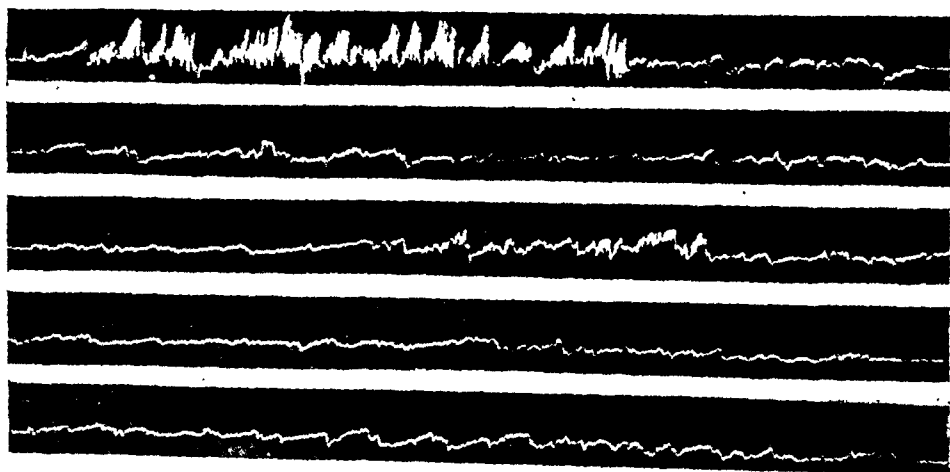


Abb. 7. l-Hyoscyaminhydrobromid in $\frac{1}{4}$ -prozentiger Lösung 7 Tropfen dreimal täglich.

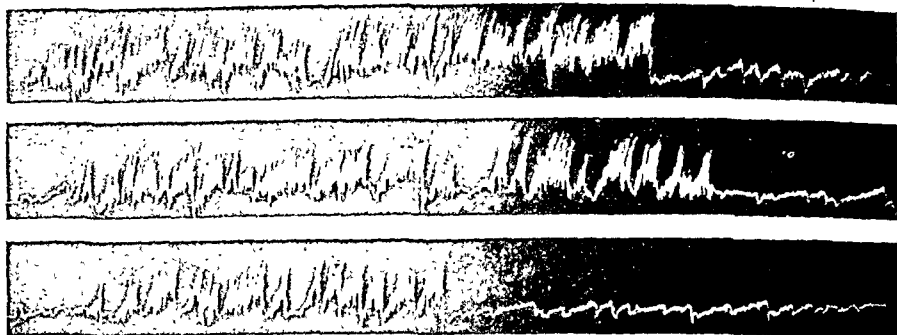


Abb. 8. Atropinsulfat in $\frac{1}{2}$ -prozentiger Lösung 6 Tropfen dreimal täglich.

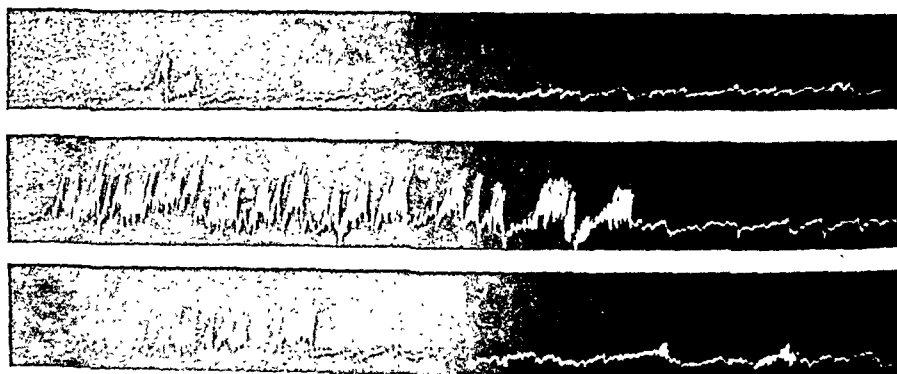


Abb. 9. Atropinsulfat in $\frac{1}{2}$ -prozentiger Lösung 7 Tropfen dreimal täglich.

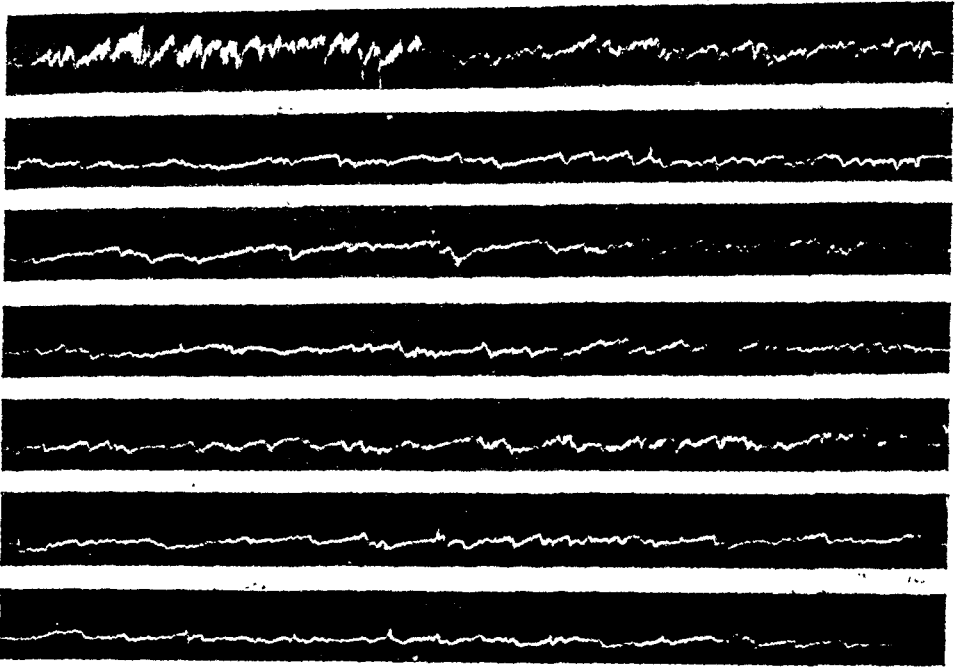


Abb. 10. l-Hyosecyaminhydrobromid in $\frac{1}{4}$ -prozentiger Lösung 8 Tropfen dreimal täglich.

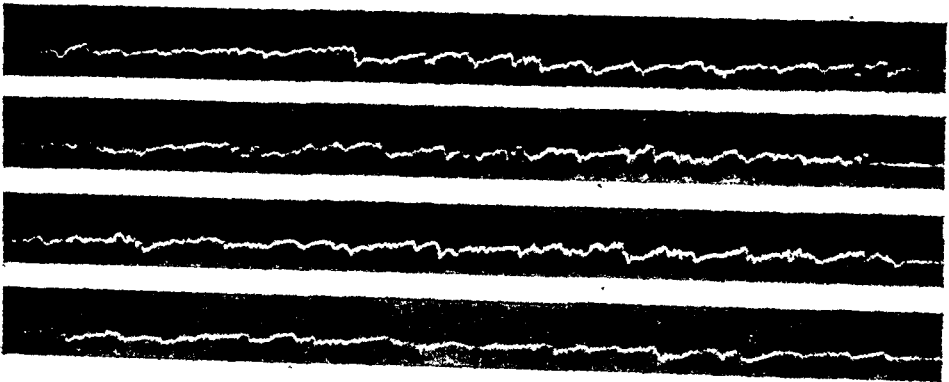


Abb. 11. l-Hyosecyaminhydrobromid in $\frac{1}{4}$ -prozentiger Lösung 9 Tropfen dreimal täglich.

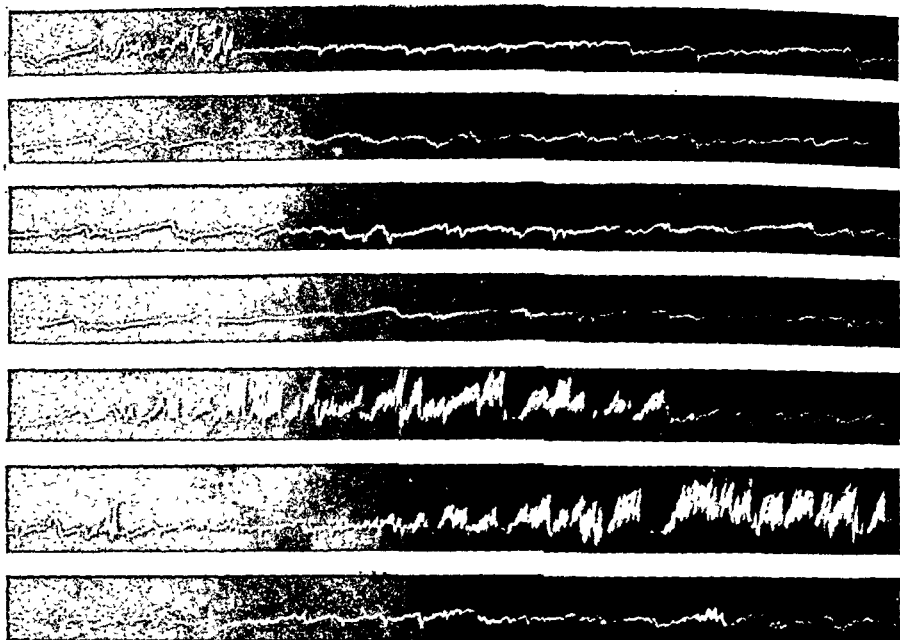


Abb. 12. Atropinsulfat in $\frac{1}{2}$ -prozentiger Lösung 8 Tropfen dreimal täglich.

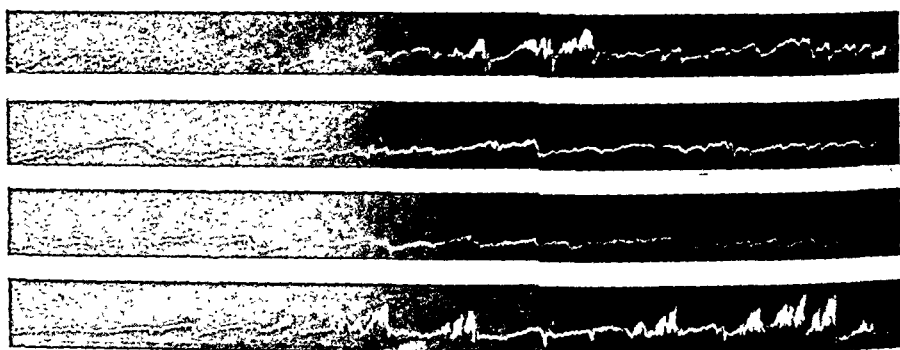


Abb. 13. Atropinsulfat in $\frac{1}{2}$ -prozentiger Lösung 9 Tropfen dreimal täglich.

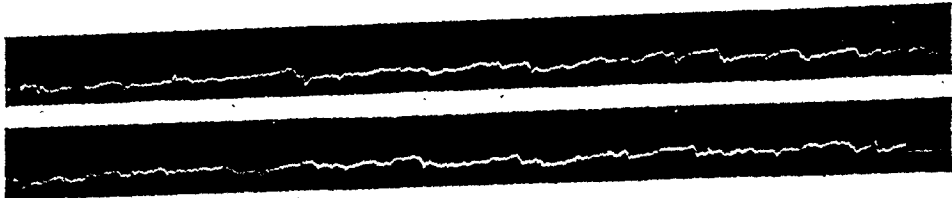


Abb. 14. l-Hyoscyaminhydrobromid in $\frac{1}{4}$ -prozentiger Lösung 10 Tropfen dreimal täglich. Kein Tremor.

strierungskurven dargestellt. Zur Erleichterung des Vergleichs sind, unbekümmert um die zeitliche Reihenfolge, nebeneinander die derselben Dosierung der beiden Mittel entsprechenden Resultate wiedergegeben.

Aus den Ergebnissen geht hervor, dass die Wirkungen des $\frac{1}{4}$ -prozentigen l-Hyoscyamins und des $\frac{1}{2}$ -prozentigen Atropins, wenn sie in der gleichen Tropfenzahl verabreicht werden, einander ungefähr entsprechen. Die Wirkung des l-Hyoscyamins ist vielleicht etwas kräftiger, denn das Aufhören des Tremors wird bei Gebrauch desselben mit einer Dosis von 9 Tropfen, beim Atropin wiederum mit einer solchen von 10 Tropfen erreicht (Abb. 11 und 15). Die Wirkungen des Atropins auf den postenzephalitischen Tremor scheinen also in der Hauptsache von dem darin enthaltenen l-Hyoscyamin zu beruhen, während dem d-Hyoscyamin auch in diesem Fall eine sehr geringe Bedeutung zuzukommen scheint.

Wirkung des Tabaks auf den postenzephalitischen Tremor. Ich referiere noch einen Fall, in dem der Tremor mittels der Atropinbehandlung nicht völlig zum Verschwinden gebracht wurde, Tabak dagegen eine sehr günstige Wirkung ausübte.

Es handelte sich um eine i. J. 1899 geborene Frau. Sie ist sich nicht bewusst, an Schlafkrankheit, spanischer Krankheit oder anderen fieberhaften Krankheiten erkrankt gewesen zu sein. Im Jahre 1928 begann sie allmählich langsam und steif zu werden. Es stellte sich Speichelfluss ein. Vier Jahre später fingen der rechte Arm und das rechte Bein an zu zittern. Einmal in der Woche bekam sie Anfälle, bei denen das Sprechen und Denken erschwert waren. Gleichzeitig drehten sich die Augen nach oben.

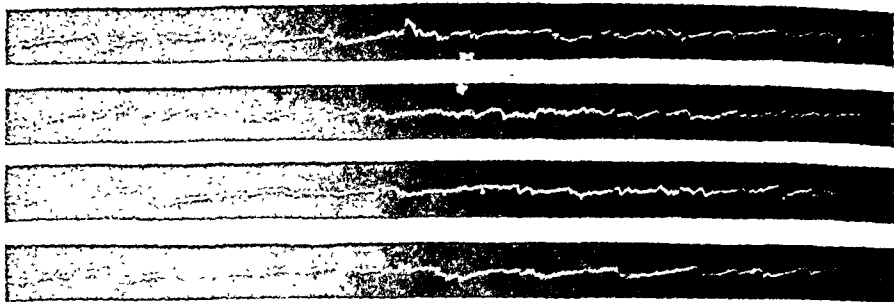


Abb. 15. Atropinsulfat in $\frac{1}{2}$ -prozentiger Lösung 10 Tropfen dreimal täglich.
Kein Tremor.

Im Jahre 1934 rauchte sie zufällig eine Zigarette und bemerkte, dass das Zittern davon eine Zeitlang aufhörte. Hat seitdem regelmässig 10—15 Zigaretten pro Tag geraucht.

Vom Jahre 1935 ab erhielt sie $\frac{1}{2}$ -prozentige Atropinsulfatlösung. Anfangs wurde bis zu Einzeldosen von 15 Tropfen hinaufgegangen, ohne dass der Tremor aufhörte. Dagegen sistierte der Speichelfluss und die Rigidität nahm ab. Wegen der starken Austrocknung des Mundes und der Verschlechterung des Akkommodationsvermögens hielt es die Patientin für unmöglich, auf höhere Dosen zu steigen. Gegenwärtig gebraucht sie Tagesdosen von 5—15 Tropfen und ausserdem, wie gesagt, Tabak.

In Abb. 16 ist das Verschwinden des Tremors im Zusammenhang mit dem Tabakrauchen registriert. Der Versuch wurde im Mai 1938 ausgeführt. Bei den im November 1942 und im September 1943 ausgeführten Nachuntersuchungen wurde festgestellt, dass die Tabakwirkung, wie aus folgendem erhellt, angehalten hatte:

21. 9. 1943. Pat. raucht eine Zigarette.

Die Wirkung auf den Tremor beginnt nach Verlauf von 2 Min.

Volle Wirkung » » » 4 »

Der Fuss beginnt erneut zu zittern » » » 12 »

Die Hand » » » 20 »

» » » stärker » » » 30 »

Die Wirkung ist vollständig vorüber » » » 45—50 »

Wenn sie wünscht, dass das Zittern längere Zeit fortbleibt, raucht die Patientin 2—3 Zigaretten.



ten, dass die Atropinwirkung wenigstens in bezug auf den Tremor eine langsame und protrahierte ist. Es dauert mehrere Tage, bis eine bestimmte Atropindosis ihre volle Wirkung erlangt. Ebenso dauert es mehrere Tage, bis die Atropinwirkungen völlig verschwinden.

Vom theoretischen Standpunkt ist es interessant, dass man mit $\frac{1}{4}$ -prozentiger l-Hyoscyaminlösung auf den Tremor die gleiche Wirkung wie mit $\frac{1}{2}$ -prozentiger Atropinsulfatlösung erzielt. Die Wirkung des Atropins auf den postenzephalitischen Tremor scheint also in der Hauptsache auf dem darin enthaltenen l-Hyoscyamin zu beruhen, wogegen der andere optische Antipode, das d-Hyoscyamin, auch in dieser Beziehung relativ wirkungslos ist.

Interessant ist auch das Nachlassen des Tremors bei einer Patientin im Zusammenhang mit dem Tabakrauchen. Die genaue Ursache der Erscheinung ist schwer zu erklären. Die lähmende, nach einer kurzen Erregung auftretende Wirkung des Nikotins auf die Ganglienzellen des vegetativen Nervensystems ist bekannt. Dies ist offenbar das erste Mal, dass Nikotin (es mutet wahrscheinlich an, dass die Wirkung auf dem Nikotin beruht) als Arznei verwendet worden ist.

Zusammenfassung.

Dargelegt werden die Ergebnisse der Behandlung mit hohen Atropindosen bei 31 Patienten des Kivelä-Krankenhauses, die am Folgezustand einer Encephalitis epidemica litten. Die Dosen schwankten im allgemeinen zwischen 4 und 20 mg pro Tag. Die höchste Tagesdosis betrug 26 mg.

Die Atropinbehandlung wirkte in der Hauptsache und schon in kleinen Dosen herabsetzend auf die Störungen der vegetativen Funktionen, insbesondere auf die Sekretionsanomalien. Die Wirkung auf die Rigiditätssymptome war geringer. Bei hyperkinetischen Zuständen war der Erfolg im allgemeinen noch unbedeutender. An Nebenwirkungen traten ausser der Austrocknung des Mundes und Akkommodationsstörungen u. a. Erbrechen, Stuhlverstopfung und Beschleunigung der Herzstätigkeit auf. Bei einem Kranken musste die Atropinbehandlung wegen Entleerungsschwierigkeiten der Harnblase aufgegeben werden. Bei einer andern rief eine Tagesdosis von 26 mg einen psychosenartigen

Zustand hervor, der zur raschen Reduzierung der Dosierung mahnte.

Eine objektive Beurteilung der Resultate wurde durch Ausführen von Tremorregistrierungen angestrebt.

Eine Atropindosis, die bei dreimaliger täglicher Verabreichung gut ausreichte, um den Kranken tremorfrei zu halten, wirkte, wenn sie nach einer atropinfreien Periode in einer Einzeldosis gegeben wurde, nur schwach herabsetzend auf den Tremor.

Bei Beginn der Atropinbehandlung nach einer atropinfreien Periode und beim Erreichen von Dosen, die aufgrund der früher gewonnenen Erfahrung genügten, um ein Aufhören des Tremors zustandezubringen, wurde dies nicht am ersten Tage sondern erst allmählich bei Fortsetzung der gleichen Dosierung erreicht.

Wenn die Atropinbehandlung plötzlich unterbrochen wurde, stellten sich Übelkeit und Erbrechen als Abstinenzsymptome ein. Der Tremor kehrte im Verlaufe von 5—6 Tagen zurück und wurde von Tag zu Tag stärker.

Die Wirkungen einer $\frac{1}{2}$ -prozentigen Atropinsulfatlösung und einer $\frac{1}{4}$ -prozentigen l-Hyoscyaminhydrobromidlösung auf den Tremor waren beim Gebrauch derselben Dosierung ungefähr die gleichen. Wenn man es wünscht, kann man also das erstere durch das letztere ersetzen.

Bei einer Patientin hörte der Tremor vollständig auf, wenn sie eine Zigarette rauchte. Die Wirkung dauerte 45—50 Minuten.

Literaturverzeichnis.

- Augustin: Ndlld. Tschr. Geneesk. 77, 48, 1933. — Braune: Mschr. Psychiatr. 79, 216, 1931. — Brednow: Röntgenprax. 7, 183, 1935. — Bremer: Dtsch. Arch. klin. Med. 149, 340, 1925. — Busse: Arch. Psychiatr. (D.) 97, 113, 1932. — Cohn: Klin. Wschr. 11, 116, 1932. — Cushny: »Die Atropingruppe« in Heffters Handb. d. exper. Pharmakol. Bd. II/2, 646, Springer, Berlin, 1924. — Duthoit und Sence: Écho méd. N. 571, 1934, I. — Economo: Jb. Psychiatr. (Ö.) 38, 253, 1917. — Ehrenberg: Hygiea (Schwd.) 94, 785, 1932. — Fattovich: Gi. Clin. med. 12, 411, 1931 Ref. Kongr.zbl. inn. Med. 64, 80, 1932. — Fleck: Dtsch. med. Wschr. 59, 55, 1933. — Flinker: Münch. med. Wschr. 79, 540, 1932. — Flinker: Slg Vergift.fälle 4, A, 316, 1933. — Golse: Le Traitement par l'Atropine à hautes doses du Parkinsonisme post-encéphalitique, Thèse, Paris, 1934. — Grewel: Ndlld. Tschr. Geneesk. 82, 1569, 1938. — Hagström: Sv. Läkartidn.

(Schwd.) 369, 1934. — Hall: Brit. med. J. 795, 1937 I. — Hess: Münch. med. Wschr. 78, 730, 1931. — Jewett, Rosow und Pumpian-Mindlin: Amer. J. med. Sci. 195, 809, 1938 I. — Kinberg: Nord. med. Tskr. (Schwd.) 5, 292, 1933. — Kleemann: Dtsch. Z. Nervenhk. 111, 299, 1929. — Koenen: Ndl. Tschr. Geneesk. 78, 4327, 1934. — Krahll: Münch. med. Wschr. 78, 730, 1931. — Lewenstein: Arch. Psychiatr. 94, 198, 1931. — Lewenstein: Dtsch. med. Wschr. 57, 1014, 1931. — Lisak: Schweiz. med. Wschr. 13, 672, 1932. — Malmros: Hosp. tid. (Dän.) 79, 865, 1936. — Marinesco und Façon: Bull. Acad. Méd., Par. 3. Sér. 115, 493, 1936. — van der Meulen: Ndl. Tschr. Geneesk. 77, 5693, 1933. — Muntner: Med. Klin. 27, 1599, 1931. — Nielsen: Hosp. tid. (Dän.) 78, 806, 1935. — Pappenheim: Münch. med. Wschr. 80, 324, 1933. — Römer: Münch. med. Wschr. 77, 2156, 1930. — Römer: Z. Neur. 132, 724, 1931. — Römer: Med. Klin. 28, 224, 1932. — Sahlgren: Dtsch. Z. Nervenhk. 143, 283, 1937. — Schenk: Münch. med. Wschr. 78, 1177, 1931. — Siegmund: Münch. med. Wschr. 82, 453, 1935. — Stemplinger: Münch. med. Wschr. 77, 1926, 1930. — Stern: Die epidemische Encephalitis, Monographien aus dem Gesamtgebiete d. Neurologie u. Psychiatrie (Foerster-Wilmanns), Heft 30, Springer, Berlin, 1922. — Susanna: Riv. Fisiol. Med. 1, Aug. 1930. — Szyszk: Münch. med. Wschr. 70, 47, 1923. — Teenstra und Visser: Ndl. Tschr. Geneesk. 22, 1932 Ref. Kongr.zbl. inn. Med. 67, 319, 1932. — Vartiainen: Duodecim (Fid) 51, 66, 1935. — Wuite: De Hirsauer Behandelingsmethode van het postencephalisch Parkinsonisme, Dissert., Assen, 1935 (?). — Yoshida und Imai: Acta Scholae med. Kyoto 17, 404, 1935.

(From the Institute of Theoretical Physics, University, Copenhagen,
and the University Clinic of the Rigshospital, Medical Department B,
Copenhagen).

The red corpuscle content of the circulating blood determined by labelling the erythrocytes with radio-phosphorus.

By

G. HEVESY, K. H. KÖSTER, G. SØRENSEN, E. WARBURG
and K. ZERAHN.

(Submitted for publication July 5, 1943).

The red corpuscle content of the circulating blood is usually calculated from the plasma volume determined by the dye method and the hematocrit figure. Some time ago (Hahn and Hevesy 1940, Hevesy and Zerahn 1942), the red corpuscle content of the rabbit was determined by making use of corpuscles labelled with radio-phosphorus. This method was used by us to determine the erythrocyte content of the circulating blood of human subjects. Simultaneously, the corpuscle content was determined by the CO method and, furthermore, in some experiments the plasma volume was determined by the dye method.

Experimental.

About 25 cm³ blood is taken by venous puncture. After adding heparin and about 1 cm³ plasma¹ of the same subject which contains a minute amount of labelled sodium phosphate showing

¹ The plasma is obtained by centrifuging blood containing labelled phosphate.

an activity of about 1 μ Curie, the blood is placed in a glass bottle with paraffine coated walls and is gently rotated in a thermostat at 37° for 2 hours. After the lapse of this time, the radio-phosphorus added to the blood is found to be about equally distributed between the corpuscles and the plasma. A minor part of the labelled blood is kept as a standard preparation, while the rest is reintroduced into the human subject. The labelled corpuscles introduced into the circulation get soon mixed with all the circulating corpuscles and, as a result of this mixing, the activity of 1 gm corpuscles secured will be much lower than the activity of 1 gm corpuscles introduced. If we reintroduce 1 gm labelled corpuscles containing 1000 activity units while the circulation contains 1000 gm corpuscles, 1 gm corpuscles secured after the mixing, *i. e.* after the lapse of few minutes, will show an activity of 1 unit.

If we wish to determine the amount of circulating corpuscles we have to know *a*) the amount of the injected labelled corpuscles, *b*) the activity of 1 gm of these corpuscles, and *c*) the activity of 1 gm corpuscles secured from the circulation after mixing. *a*) The amount of injected corpuscles is obtained from the volume of the injected blood, the specific weight of the corpuscles (1.08), and the hematocrit value. *b*) The activity of 1 gm of these corpuscles is found from measuring the activity of 1 gm corpuscles of our standard preparation mentioned above. *c*) The activity of 1 gm corpuscles secured from the circulation after mixing is found when measuring the activity of 1 gm corpuscles secured 5—10 minutes after the injection.

Let us denote the amount of corpuscles injected into the circulation by *A*, the ratio of the activity of 1 gm corpuscles of the injected blood and of the activity of 1 gm corpuscles secured from the circulation after the injection by *B*, then the total amount of the corpuscles present in the circulation (*X*) is given by

$$X = A \cdot B.$$

The blood sample is secured in the interval between 5 and 10 minutes, preferably after the lapse of 5 minutes, following the injection. 3 minutes after the injection, a mixing of the reinjected labelled blood with the non-labelled one might possibly not have occurred. On the other hand, the loss of activity by the

again assumed to be 1000, the share of the adherent plasma activity is only 8, the corpuscle activity being 992. When comparing the activity of the two corpuscle samples, we get thus a value of the corpuscle content of the circulation which is 2.3 per cent too high. The activity of the plasma adherent to the sample secured after the lapse of 10 minutes is still lower than the activity of the plasma secured after 3 minutes, *viz.* about $\frac{1}{10}$ of the activity of the plasma injected. When securing the blood samples after the lapse of 10 minutes, we overestimate the total corpuscle content of the circulation with about 3 per cent. The above result was obtained after centrifuging the blood sample with 5000 revolutions per minute for 10 minutes.

B) As the injected blood contains active plasma, some radio-phosphorus will penetrate into the corpuscles during the experiment lasting 5–10 minutes. Phosphate penetrates at a much higher rate through the capillary wall (Hahn and Hevesy 1941) than through the membrane of the erythrocytes. The bulk of the radio-phosphorus content of the plasma will, therefore, leave the plasma in the course of 5 minutes, much reducing the amount of radio-phosphorus which otherwise would penetrate into the corpuscles. Table 2 shows the rate of disappearance of radio-phosphorus from the plasma and the percentage of plasma activity which penetrates into the corpuscles in the course of 25 minutes. The penetration of radio-phosphorus in the corpuscles during the experiment increases the activity of the corpuscles and, thus, makes the total corpuscle content of the circulation appear too low. The error in an experiment lasting 10 minutes amounts to 5 per cent.

Table 2.

Penetration of ^{32}P from the plasma into the corpuscles after injecting labelled plasma into the circulation.

Time in min.	Activity of 1 gm corpuscle	Activity of 1 gm plasma	Percentage of the ^{32}P content of the plasma injected, present in the corpuscles
0	0	100	0
2	3.0	35	3
9	5.0	15	5
25	6.2	10	6

C) 1.5 per cent of the radio-phosphorus content of the corpuscles was found to be replaced by inactive phosphorus from the plasma in the course of 10 minutes. This loss ascertained in experiments *in vitro* makes the dilution figure and, thus, the corpuscle content of the body appear too high. That the loss of radio-phosphorus by corpuscles in the course of 10 minutes is markedly restricted is not due exclusively to the fact that the phosphate ions penetrate only at a moderate rate through the corpuscle membrane, but also to the following. 1 gm corpuscles contains about $\frac{2}{3}$ as much inorganic P as 1 gm plasma and, moreover, comparatively large amounts of readily exchangeable organic P present in adenosintriphosphate and also in hexosemonophosphate, and some other acid soluble organic P compounds. The concentration of such readily exchangeable P atoms in the corpuscles is with an order of magnitude larger than the concentration of inorganic phosphorus. As soon as the active P atoms enter the corpuscles, they interchange with phosphorus atoms present in the organic compounds. After 2 hours shaking of the blood in the presence of labelled phosphate, a large part of radioactive P atoms present in the corpuscles will, thus, be found in the organic fraction and, consequently, the activity of the inorganic P of the corpuscles will be kept at an appreciably lower level than the activity of the inorganic P of the plasma.

An estimate of the different experimental errors in the determination of the red corpuscle content is seen in Table 3. The data of this table reveal that the value of the red corpuscle content obtained in experiments lasting 10 minutes is 0.5 per cent too low, the error being smaller in experiments of shorter duration.

Table 3.

Estimate of different errors of experiment in the determination of the erythron.

Time in min.	Percentage error due to adherence of the plasma to the corpuscles	Percentage error due to intrusion of ^{32}P of the plasma into the corpuscles	Percentage error due to the loss of ^{32}P by the corpuscles
10	+ 3	— 5	+ 1.5

Plasma volume determination by the means of the dye method.

In a number of cases, the plasma volume was determined by means of the dye method described by Gibson and Evelyn (1938). In this method, use is made of the blue dye T 1824, 10 mg of which are dissolved in 5 cm³ of water.

Before injecting the dye, a blood sample which is used to determine the hematocrit figure is secured by venous puncture. Through the same cannula with which the blood sample is taken, T 1824 solution from a calibrated syringe is injected into the circulation. In order to remove the last traces of the dye present, the syringe is filled with blood which is also injected. This process is repeated three times.

Blood samples of the patient are drawn 15, 30, 45, and 60 minutes, respectively, after injection of the dye. After the blood sample has coagulated, the serum is centrifuged off and its dye content is determined by making use of a photoelectric colorimeter. The light absorption by the dye-free serum is previously ascertained in the same way.

The dye content of the different sera secured from the same patient at different times is plotted against time and, from the curve obtained, the dye content present at zero time is extrapolated. This procedure is necessary because it lasts some minutes until dye and blood are properly mixed and, during this time, some dye leaves the plasma. 15–30 minutes after injection, some dye was found to be present in the lymph of the *ductus thoracicus* (Cardozo 1941), and Köster observed some dye in the bile 30 minutes after administration.

From the plasma volume obtained by means of the dye method and the hematocrit figure the corpuscle content (erythron) and the blood volume were calculated. The results are shown in Tables 6 and 7.

Determination of the corpuscle volume carried out with the CO method.

We determined, furthermore, the corpuscle content (erythron) applying the CO method. Carbon monoxide is prepared under the action of concentrated sulphuric acid on sodium formiate.

The CO obtained is led through a sodium hydroxide solution in order to remove any carbon dioxide or sulphuric acid spray possibly present. The purified CO is stored in a gasometer constructed by connecting two flasks containing diluted sodium hydroxide. Before filling the gasometer with CO, a stream of carbon monoxide is led through the liquid for some time, so that all air is removed from the gasometer. The gas stored in the gasometer was found to contain 97 per cent CO.

The CO is administered to the patients by a Krogh »basal metabolism apparatus» containing a known volume of CO (200 cm³) and a few liters of oxygen. For the transfer of the CO from the gasometer to the Krogh apparatus use is made of a Luers glass syringe carefully kept at room temperature, the CO being injected in the tube leading from the oxygen flask to the spirometer and the tube is washed with an oxygen current. The patient inhales the mixture of CO + O₂ in the course of about 15 minutes. During this time, the oxygen taken up by the patient is replaced in the gaseous mixture. Subsequently, a blood sample is secured.

The determination of CO in the blood sample was carried out by making use of Wennesland's palladium chloride method (1940). Under the action of sulphuric acid, CO is given off by the blood sample placed in a flask. The CO released diffuses into another flask connected with the first one and containing a known amount of palladium chloride. Special precautions are taken to avoid a loss of CO while connecting the flasks. Some palladium chloride is reduced to palladium under the action of CO. When determining the amount of palladium chloride still present at the end of the experiment, we can calculate the amount of CO given off by the blood sample. The determination of the remaining amount of palladium chloride was carried out after rotating the blood-sulphuric acid mixture for 3--4 hours.

The blood volume was calculated according to the formula

$$\text{Blood volume} = \frac{\text{cm}^3 \text{ CO administered} \cdot 100}{\text{volume per cent CO in the blood sample}}$$

Results.

The results from determinations of the corpuscle content by the ³²P method performed on the same subject at different dates is

seen in Table 4, while in Table 5 is given a survey of all our determinations carried out with application of the ^{32}P method. The mean value of the corpuscle content per kgm body weight is found to be 36.0 gm.

The corpuscle content obtained when applying the CO method is obvious from Table 6 which contains also data found when using the dye method. While the CO method is a direct method of determination of the corpuscle content, the dye method is an indirect one, the corpuscle content being calculated from the plasma volume and the hematocrit value.

As seen in Table 6, the corpuscle content determined when applying the CO method is larger than the corpuscle content found when making use of the ^{32}P method. This discrepancy is presumably due to the uptake of CO by other hemoglobin than that present in the corpuscles of the circulating blood (comp. Asmussen 1942).

That the corpuscle content calculated from the plasma (dye) volume and the hematocrit value is larger than the corpuscle content determined when applying the ^{32}P method can be interpreted in two different ways. *a)* The plasma volume technique gives a falsely high plasma volume, *b)* the plasma ratio of the circulating blood is lower than the plasma ratio determined by the hematocrit reading of blood samples drawn from the body.

Some dye is lost by the plasma during the experiment. However, this loss is taken into account by extrapolating the dilution values obtained at different times to zero time. These considerations make it improbable that the above mentioned discrepancy is due to an overestimation of the plasma content by the dye method and suggest the alternative denoted by *b)* to explain the discrepancy.

Already some years ago, it was suggested by Smith, Arnold and Whipple (1921) that the hematocrit reading does not give the true corpuscle: plasma ratio of the blood in the whole body. They found the red corpuscle volume determined by the CO method and the Welker method to be approximately 25 per cent lower than the red corpuscle volume calculated from the plasma volume and the hematocrit reading and they interpreted their result as an indication of their suggestion. Furthermore, Hooper, Smith and Whipple (1920) have shown that, after having lowered the hematocrit reading by hemorrhage, the measured red corpuscle volume (from the plasma volume and the hematocrit reading)

did not agree with the red corpuscle volume predicted on the basis of the volume of the erythrocytes removed. If the red corpuscle volume before bleeding is equal to the red corpuscle volume after hemorrhage, plus the volume of erythrocytes removed, the hematocrit reading gives the correct corpuscle: plasma ratio of the whole blood; if the corpuscle volume before hemorrhage is greater than the corpuscle volume after bleeding, plus the volume of red corpuscles removed, the hematocrit reading does not represent the corpuscle: plasma ratio of the blood of the whole body.

Stead and Ebert (1941) who recently carried out such bleeding experiments found that, in normal human subjects, 72 hours after venesection the red corpuscle volume always appears lower than the red corpuscle volume predicted from the prehemorrhage red corpuscle volume and the volume of red corpuscles removed.

Table 4.

Corpuscle content of the same subject determined at different dates.

No.	Date	gm corpuscle content
2	13/10	2370
4	22/10	2190
5	27/10	2930
6	3/11	2600
7	6/11	1940
9	13/11	1910
11	20/11	1920
14	27/11	1920
8	10/11	1940
10	16/11	1890
17	4/12	1940
12	23/11	2340
15	30/11	2100
20	11/12	2140
13	25/11	2280
16	2/12	2100
19	9/12	2090
18	7/12	2930
21	14/12	2810
22	21/12	2640

Table 5.

Corpuscle content (erythron) of human subjects determined by making use of ^{32}P as an indicator.

No.	Corpuscles injected in gm	Activity of 1 gm corpuscles injected	Activity of 1 gm corpuscles secured	Hematocrit	Total corpuscle content in gm	Body weight in kgm	Corpuscle content per kgm body weight in gm
1*	10.7	30,000	62.6	63	5180	78.8	65.7
2	6.16	14,750	38.3	48.8	2370	61.8	38.3
3	6.98	14,500	36.2	49.6	2800	70.0	40.0
4	8.92	19,900	81.2	47.6	2190	61.8	35.4
5	8.59	15,600	45.7	45.8	2930	64.9	45.1
6	6.85	12,500	32.9	46.9	2600	67.0	38.8
7	8.30	15,000	64.1	42.0	1940	57.2	33.9
8	7.77	15,000	60.0	42.7	1940	57.8	33.6
9	7.49	15,000	58.9	38.2	1910	57.8	33.0
10	8.10	15,000	64.4	42.3	1890	59.1	32.0
11	7.06	15,000	55.1	37.9	1920	60.0	32.0
12	9.05	15,000	58.0	46.5	2340	69.5	33.7
13	8.96	15,000	58.9	46.5	2280	54.0	42.2
14	6.28	15,000	49.1	37.0	1920	60.0	32.0
15	7.97	15,000	57.0	44.9	2100	69.5	30.2
16	9.00	15,000	64.3	42.8	2100	54.0	38.9
17	7.18	15,000	55.5	40.5	1940	64.0	30.3
18	9.36	15,000	47.9	47.1	2930	72.0	40.7
19	8.66	15,000	62.2	44.4	2090	54.0	38.7
20	8.69	15,000	61.0	44.6	2140	69.5	30.8
21	8.88	15,000	47.5	43.3	2810	72.0	39.0
22	8.53	15,000	48.5	44.6	2640	72.0	36.7
Mean value:							36.0

The changes in hematocrit reading are, however, relatively small. Later, Stead and Ebert experimented with dogs in which a marked drop in hematocrit reading was produced by massive bleeding. The spleens were removed as, under certain conditions, the spleens of dogs discharge blood rich in corpuscles into the circulation. In experiments in which about half of the red corpuscles were removed, it was found that, while from the hematocrit reading and the plasma volume a red corpuscle volume of $1,390\text{ cm}^3$ was

* No. 1 was a patient suffering from polyglobulia. The corpuscle content of this patient is not included in the average.

calculated, the volume of red corpuscles removed, plus the red corpuscle volume after bleeding, constituted 1,039 cm³, only. From this result, these experimenters conclude that, when the hematocrit reading is approximately 50, the red corpuscle volume calculated from the plasma volume and the hematocrit reading is approximately 25 per cent higher than the true red corpuscle volume.

Our results based on an entirely different method support the conclusion drawn by Whipple and his colleagues and by Stead and Ebert. We can account for the discrepancy between the blood volume obtained from the corpuscle (³²P) volume and the plasma (dye) volume and the corpuscle (³²P) volume and the hematocrit value, respectively, by assuming that the red corpuscle content of the blood samples is about 18 per cent higher than the average corpuscle content of the circulating blood.

Table 6.

Corpuscle content obtained when using different methods.

No.	gm corpuscle content obtained, when using		
	CO method	Dye method	³² P method
4	2640		2190
5	2850		2930
6	3090		2600
7	2700	2240	1940
8	2480	2290	1940
9	2850		1910
10	3250	1960	1890
11	2560	1940	1920
12	3350		2340
13	3350	2740	2280
14	2340	1990	1920
15	3020	2340	2100
16	2530		2100
17	2520	2210	1940
18	2940		2930
19	2310		2090
20	2560		2140
21	2800		2810
22	2340		2640
Mean value of those cases in which all three methods were applied:			
	2830	2320	1990

Blood volume.

A correct figure of the blood volume is obtained if we add to the corpuscle volume supplied by the ^{32}P method the plasma volume found with the dye method (cf. Table 7). This procedure is independent of the hematocrit figure though based on the assumption that the dye method supplies us with a correct value for the total plasma volume.

Table 7.

Blood volume.

No.	Corpuscle volume determined by the ^{32}P method + plasma volume determined by the dye method	Blood volume determined by the dye method	Blood volume calculated from the corpuscle volume determined by the ^{32}P method and the hematocrit figure	Blood volume calculated from the corpuscle volume determined by the CO-method and the hematocrit figure
7	4930	5330	4300	5940
8	4830	5340	4240	5380
10	4420	4630	4140	7110
11	4910	5120	4690	6480
13	5110	5880	4540	6670
14	5170	5370	4760	5860
15	4810	5220	4330	6240
17	5130	5460	4430	5760
Mean value	4910	5300	4430	6180

If we determine the blood volume by the dye volume, *i. e.* if we calculate the blood volume from the plasma volume and the hematocrit figure, we get a value which obviously is too high. As the corpuscle content of the total circulating blood is lower than the corpuscle content of the blood sample used in obtaining the hematocrit figure, we overestimate the corpuscle volume and, consequently, also the blood volume. This may be seen from the following example. Let us assume the hematocrit figure to be 50. If we then add to the plasma volume, 50, an equal corpuscle volume, we obtain a blood volume figure = 100. In view of the fact that the corpuscle content of the circulating blood is about 18 per cent lower than the corpuscle content of the sample secured

for hematocrit determination, we should add to 50 (plasma volume) 0.82×50 (corpuscle volume) and, thus, find 91 for the blood volume. Consequently, the correct value of the blood volume makes out 91 per cent of the value determined by the dye method.

On the other hand, when the blood volume is calculated from the corpuscle volume determined by the ^{32}P method and the hematocrit figure, we obviously underestimate the blood volume. Now, if we overestimate the hematocrit value, we underestimate the share of the plasma in building up the blood and, thus, we underestimate the blood volume.

If the CO method would supply us with a correct value for the corpuscle content of the circulation, the blood volume calculated from the corpuscle volume and the hematocrit figure would be too low. However, as the CO method provides us with a too high value for the corpuscle volume, the opposite is the case, as the error due to the uptake of CO by other hemoglobin than that present in the circulating blood overcompensates the error due to an underestimation of the plasma content of the blood.

Determination of the red corpuscle volume by using radio-iron as an indicator.

While Hahn and Hevesy (1940) and Hevesy and Zerah (1942) carried out a determination of the corpuscle content of the rabbit and the hen by labelling the corpuscles with radio-phosphorus, Hahn, Balfour, Ross, Bale and Whipple (1941) used radio-iron as an indicator in experiments with dogs. Radio-iron is more stably bound in the corpuscles than radio-phosphorus. This fact makes possible to carry out experiments of several days duration. Experiments lasting only a few minutes lead to the same results regarding the corpuscle content as experiments lasting a few days, which proves that the mixture of the corpuscles injected with those beforehand present in the circulation had occurred already in the course of a few minutes.

In contradistinction to the labelling of corpuscles with radio-phosphorus which can be carried out in *in vitro* experiments, the labelling of corpuscles with radio-iron can only be made *in vivo*. In experiments on human subjects, it is necessary to work with donors whose blood was labelled with radio-iron. By making use

of this procedure in order to obtain corpuscles of sufficient activity, very substantial radio-iron activities had to be administered. However, the preparation of even moderate iron activities — in contradistinction to that of large phosphorus activities — is a difficult task. This may be other reason why so far only animal experiments were carried out with radio-iron.

When using radio-iron as an indicator in the experiments with dogs, Hahn and his colleagues found a smaller corpuscle content than that obtained by a calculation of the corpuscle content from the plasma (dye) volume and the hematocrit figure, the corpuscle content determined by the radio-iron method being 77 per cent of that calculated when applying the plasma (dye) and the hematocrit values. This is a result similar to that obtained by us when using the ^{32}P method.

Summary.

To a blood sample taken from a human subject a minute amount of sodium phosphate containing the radioactive phosphorus isotope ^{32}P is added. Then, the sample is shaken in a thermostat for two hours at 37°C . A part of the blood sample thus containing labelled corpuscles is reintroduced into the circulation. After the lapse of about 5 minutes, a blood sample is secured and the radioactivity of the corpuscles of this sample is compared with the radioactivity of the reintroduced corpuscles of equal weight. The ratio of the radioactivity of the two samples is a measure of the amount of corpuscles present in the circulation.

The mean value of the corpuscle content of the human subjects investigated was found to be 36.0 gm per kgm body weight.

In a number of cases, the plasma volume was determined by means of the dye method and the corpuscle content of the circulating blood was calculated from the plasma volume and the hematocrit figure. The figures obtained in this way were about 18 per cent higher than those found for the corpuscle content determined according to the ^{32}P method.

When adding to the plasma volume determined with application of the dye method the corpuscle volume found by means of the ^{32}P method, we obtain the blood volume. The value thus calculated is independent of the hematocrit figure. The values

obtained by means of this direct method of determination of the blood volume are found to be about 9 per cent smaller than the values calculated from the plasma (dye) volume and the hematocrit figure.

The difference between the determined and the calculated corpuscle content (making use of the hematocrit figure) respectively between the determined and the calculated blood volume, supports the conclusion drawn by Whipple and his colleagues that the hematocrit figure is no proper representant of the corpuscle content of the circulating blood, this content being smaller than the hematocrit figure. This conclusion is based on the assumption that the dye method supplies us with a correct value for the total plasma volume.

The determination of the corpuscle content by the CO method led to values which are 40 per cent higher than the values obtained by means of the ^{32}P method. The difference is presumably due to the uptake of CO by hemoglobin other than that present in the circulating blood.

The result that the value for the blood volume obtained when applying the CO method is only 26 per cent higher than the value found directly [plasma (dye) volume + ^{32}P corpuscle volume] is due to the fact that the error made by assuming the hematocrit figure to represent the corpuscle content of the circulating blood partly compensates the error due to the uptake of CO by hemoglobin other than that present in the circulating blood.

We wish to express our sincere thanks to Professor Niels Bohr for numerous facilities most kindly put at our disposal and to Professor Manne Siegbahn for a great deal of radio-phosphorus used in our experiments.

Copenhagen, May 1943.

Literature.

Asmussen, E.: *Acta Physiol. Scand.* (1942) **3**, 156. — Cardozo, E. L.: *Arch. Néerl: dr Physiol.* (1941) **25**, 410. — Gibson, I. G. jr. and Evelyn, K. A. I.: *Clin. Invest.* (1938), **17**, 153. — Hahn, L. and Hevesy, G.: *Acta Physiol. Scand.* (1940), **1**, 3. — Hahn, L. and Hevesy, G.: *Acta Physiol. Scand.* (1942), **4**, 376. — Hahn, P. F., Balfour, W. M., Ross, J. F., Bale, W. F. and Whipple, G. H.: *Science* (1940) **93**, 87. — Hooper, C. W., Smith, F. P. and Whipple, G. H.: *Amer. J. Physiol.* (1920) **51**, 205. — Smith, F. P., Arnold, H. R. and Whipple, G. H.: *Amer. J. Physiol.* (1921) **56**, 337. — Stead, E. A. and Ebert, R. W.: *Amer. J. Physiol.* (1941), **132**, 411. — Wennesland, R.: *Acta Physiol. Scand.* (1940), **1**, 49.

From the Medical Department of the «Onze Lieve Vrouwe Gasthuis».
Amsterdam. Director: L. A. M. van der Spek, M. D.

Gross Bleeding from the Digestive Tract.

1. The etiology of gross gastrointestinal bleedings.

By

J. B. STOLTE, M. D., chef de clinique.

(Submitted for publication October 6, 1943).

According to Gutmann «la question du diagnostic des hémorragies digestives est une des plus difficiles de la clinique». This may be true in certain cases, generally it is quite easy to decide as to the cause of the hemorrhage. The number of cases with unknown aetiology is therefore low in most of the published statistics. From these statistics it is evident too, that by far the most frequent cause of gross gastrointestinal bleeding is peptic ulcer.

To begin with the clinical cases: Miller (1929) studied 151 cases of *hematemesis*: 64 pCt were caused by *ulcus ventriculi s. duodeni*, 22 pCt by *carcinoma ventriculi*, 9 pCt by *anemia splenica*, 5 pCt by *cirrhosis hepatis*; a sporadic case had another etiology. Rivers and Wilbur (1932) state, that from 668 patients above twelve, brought to the Mayo Clinic in 1927 and 1928 for *hematemesis* (432 were operated upon), 513 had peptic ulcer (76 pCt), 84 gastric cancer (12.6 pCt), 12 *cirrhosis of the liver* (1.8 pCt), 18 *anemia splenica* (2.7 pCt), 15 *cholecystitis* (2.3 pCt); 11 were suffering from other ailments and in 15 cases no cause could be ascertained (2.3 pCt).

Bulmer (1932) retraced the cause of the bleeding in 649 patients, who were hospitalized in the General Hospital at Birmingham for *large hematemesis* in the years 1902—1931: 578 had peptic ulcer (89 pCt), 30 *cirrhosis of the liver* (4.7 pCt) 10 cancer of the stomach (1.6 pCt) and in 31 the cause was another or it was doubtful.

P. de la Viesca (1935) assembled 177 cases of *gastric bleeding*: in 73.4 pCt of the cases ulcer was the cause, in 13.6 pCt gastric cancer, in 10.2 % chronic gastritis.

According to Meulengracht (1935) from 286 *serious cases of hematemesis* 251 were caused by peptic ulcer (87.9 pCt), 19 by cancer of the digestive tract and 16 by cirrhosis of the liver (5.6 pCt).

From the 107 cases of *gastric bleeding*, studied by Thiele (1936) in the II Medizinische Klinik, Dresden between 1931 and 1935, 72 were caused by peptic ulcer (67.3 %), 14 by carcinoma ventriculi (13 %), 1 by polyposis ventriculi; in 20 patients (18.7 %) only a »Katarrh» or no cause whatever was found.

Allen (1937) gives the following numbers: upon 213 cases of *acute large bleeding from the stomach* 144 (67.6 pCt) were diagnosed as peptic ulcer, 45 (22 pCt) as gastric cancer, 37 (15 pCt) had varices oesophagi. From these patients 51 *died*: 41.5 pCt had peptic ulcers, 27 pCt varices oesophagi, 25.5 pCt gastric cancer, 4 pCt gastritis, etc.

Another series of *pathological cases* is that given by Link and Zeitlmann (1939). In 210 cases from the »Pathologisch-Anatomisches Institut des Städt. Krankenhauses» München, in which *post mortem* there was found at least 300 cm³ liquid blood in the digestive tract, 44 times ulcer of the stomach or duodenum was the cause (20.3 pCt), 31 times carcinoma ventriculi (14.3 pCt), 26 times cirrhosis or atrophie hepatis (12 pCt), etc.

Bücker (1939) gave an account of the results from *exploration by X-rays* in 200 patients who had had *hematemesis or melena*: in 60.5 pCt a gastric or duodenal ulcer was found, in 7.5 % a gastric cancer, in 6 pCt varices oesophagi, in 3 % gastritis polyposa, while in 21.5 pCt no cause could be ascertained by the roentgenological exploration.

Gutmann (1940) gives the following numbers about 100 *patients from his out-patient clinic* (Salpêtrière, Paris), who »*avaient vomé franchement du sang*»: 21 had a peptic ulcer, 3 a malign tumor from the stomach or the duodenum, 25 had appendicitis or cholecystitis chronica, 9 »*periviscérite du carrefour supérieur*», 7 gastritis, 16 had other ailments and in 21 no cause was found.

According to the surgeon Pauchet (1933): »*Toute gastrorrhagie a 50 p. 100 de chance d'être due à une lésion organique de l'estomac et du duodénum, 50 p. 100 d'être causée par une lésion hépato-splénique*».

Yudin (1940) states, that in more than 36 pCt of the cases of gross gastric bleeding from the digestive tract which came to his notice as a surgeon, peptic ulcer was not the cause.

It is clear, that the differences between the above mentioned statistics are caused by the different ways in which the material was assembled. The limit, used by Link & Zeitlmann is very low. It is evident, that the slight mortality from bleeding in peptic ulcer must cause a low frequency of bleedings from this cause in a series of pathological cases. Because of the fact, that so many peptic ulcers cannot be found roentgenologically after a bleeding, it seems

quite probable that many of the cases of Bücker in which no cause was found were caused by such ulcers or by gastritis.

It seemed worth while to assemble a large number of cases of manifest bleeding from the gastro-intestinal tract with the purpose of ascertaining the frequency of the different causes. Therefore I studied the etiology of the bleeding in 1499 patients who were hospitalised between 1899 and September 1939 in the wards of the Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam, a municipal hospital with about 750 beds (no insanity-cases), for gastro-intestinal hemorrhage. This group comprises nearly all medical and surgical clinical cases. There must have been more, but the files are not always complete.

As becomes clear from table 1, peptic ulcer is by far the commonest cause of bleeding from the digestive tract. This is more evident still in table 2, because of the tendency to repetition of the hemorrhage in this disease.

It is difficult to state what is meant by a »large» bleeding from the digestive tract. It is such a subjective conception. Neverthe-

Table 1.

Causes of manifest bleeding from the digestive tract in 1499 patients, hospitalised between 1899 and September 1939 in the Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam.

Ulcus ventriculi s. duodeni.....	887 (59.2 pCt)
Carcinoma ventriculi	263 (17.5 pCt)
Cirrhosis hepatis	57 (3.8 pCt)
Gastritis	35 (2.3 pCt)
Other causes	152
Cause unknown	105

Table 2.

Causes of 2175 manifest gastro-intestinal bleedings, which did occur in 1499 patients from table 1.

	All bleedings	Hematemesis	Melaena
Ulcus ventriculi s. duodeni	1478 (67.9 pCt)	991 (66.6 pCt)	487 (71 pCt)
Carcinoma ventriculi ..	294 (13.5 pCt)	232 (15.6 pCt)	62 (9 pCt)
Cirrhosis hepatis	83 (3.8 pCt)	67 (4.5 pCt)	16 (2.3 pCt)
Gastritis	37 (1.7 pCt)	37 (2.5 pCt)	—
Other causes	174 (8 pCt)	78 (5.3 pCt)	96 (14 pCt)
Cause unknown	109 (5 pCt)	84 (5.6 pCt)	25 (3.7 pCt)

less it seems not without sense to give a list of the frequency of the different causes of the bleeding in the group of 1506 hemorrhages, which appeared to have been large ones because they were incidental to the loss of a »large» quantity of blood and were accompanied by signs of important loss of blood such as fainting, dizziness, shock, etc. Here, above all things, the importance of peptic ulcer as a cause of gastro-intestinal hemorrhage is evident. This is true with regard to hematemesis as well as to melena. Nægeli (1938) pointed out, that considerations of a statistical nature are not without their use in differential diagnosis. This is certainly true in manifest bleeding from the digestive tract. One is not far beside the point, if one takes it for granted, that *a bleeding from the digestive tract is caused by peptic ulcer, so long as another etiology is not established with certainty*. Even when it is known that the patient is suffering from a disease which may be accompanied by bleeding from the gastro-intestinal tract, one must bear in mind that a complicating peptic ulcer may be the cause of the hemorrhage. Too often the sufferer from appendicitis, cholecystitis, tabes, and so on is at the same time bearing a peptic ulcer from which the bleeding has come.

Gastric cancer was the cause of the manifest bleeding in about one sixth of our cases, as may be seen from table 1. Hematemesis was far more often caused by this disease than melena, as becomes clear from table 2. Table 3 shows, that only one out of every 17 »large» hemorrhages was caused by gastric cancer. From the cases of »large» hematemesis 6.9 pCt were caused by carcinoma ventriculi, whereas this was the case in only 2.7 pCt of the cases of large bleeding per anum.

Table 3.

Causes of 1506 »large» gastro-intestinal bleedings, which did occur in the patients, hospitalised between 1899 and September 1939 in the Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam.

	All bleedings	Hematemesis	Melena
Ulcus ventriculi s. duodeni	1192 (79.2 pCt)	839 (76.8 pCt)	353 (85.3 pCt)
Carcinoma ventriculi ..	86 (5.7 pCt)	75 (6.9 pCt)	11 (2.7 pCt)
Cirrhosis hepatis	81 (5.4 pCt)	74 (6.8 pCt)	7 (1.7 pCt)
Gastritis	32 (2.1 pCt)	32 (2.9 pCt)	—
Other causes	51 (3.4 pCt)	18 (1.6 pCt)	33 (8 pCt)
Cause unknown	64 (4.2 pCt)	54 (4.9 pCt)	10 (2.4 pCt)

As in most of the European statistics, esophageal varices caused only a relatively small percentage of the hemorrhages in our series. This is true too with regard to »large» bleedings (table 3). In respect to the number of hemorrhages as a whole (table 2) the percentage is definitely higher than in respect to the number of patients (table 1), because of the tendency for recurrence in bleeding from esophageal varices. The majority of these cases are caused by cirrhosis of the liver. In our material the number of cases in which another cause was found was small (splenic anemia, thrombosis of the portal vene, etc.)

This relatively small percentage of esophageal bleedings may be common for European groups of cases, it certainly does not apply to statistics from other continents. In the Netherland-Indies for instance, where peptic ulcer is relatively rare and cirrhosis of the liver common, bleeding from esophageal varices must be — and is — more frequent than hemorrhage from ulcer of the stomach or duodenum (Snijders 1933, Brummelkamp 1933, de Langen 1935). Schistosomiasis must play a part in other parts of the world. Perhaps it is the reason, why in some of the American statistics bleeding from esophageal varices is more frequent than in most of the European series. As could be expected, hematemesis is more frequent in esophageal varices than melena (tables 2 and 3).

Under the influence of the faculties of the new gastroscopic instruments there has been of late a tendency to ascribe a rather large percentage of gastric hemorrhages to gastritis. This is due to over-estimation of these faculties. One cannot rule out by gastroscopic examination the existence of a duodenal ulcer and some gastric ulcers will escape detection too. At the same time the concomitant gastritis is readily seen and the bleeding ascribed to it, so much the more because of the presence of petechial bleeding from the mucosa.

In our series only a few cases are ascribed to gastritis from different causes (corrosive gastritis, hematogenic infectious gastritis, etc.). In some the bleeding was fatal and no other cause but the gastritis could be found in post mortem examination.

In 7 pCt of the patients the etiology of the bleeding was not detected, partially because of premature departure of the patient, but in other cases it was impossible in spite of all diagnostic efforts to label the case properly. As may be seen from the mentioned

statistics this difficulty was met with by many authors. »Unexplained cases are found in all series» (Carmalt Jones 1937). Dubos (1928) wrote a dissertation about these »hémorragies gastro-duodénales sine materia». According to Shaw (1933) in most cases of hematemesis no cause can be ascertained; frequently the bleeding comes from superficial mucosal defects in consequence of various ailments, such as cholecystitis, appendicitis, oral sepsis and the like. This certainly goes too far. Bonne & Lentze-Schenkhuizen (1932) and Lichtenstein (1933) described »mysterious intestinal bleedings» in patients from the Netherland-Indies. Many of these grave hemorrhages were lethal, but even post mortem examination brought no explanation. Sometimes an enterocolitis of unknown origin was found, but often times the digestive tract was quite normal.

It is not improbable that at least some from these unexplained hemorrhages are caused by gastritis, hemorrhagic diathesis, teleangiectasis, varices oesophagi, and so on. Quite often it is evident from the description, that these possibilities are not or insufficiently sought for.

Summary.

From 1499 patients who had 2175 manifest bleedings from the digestive tract, 1506 of which were »large» ones, 59.2 pCt had a peptic ulcer, 17.5 pct gastric cancer, 3.8 pCt cirrhosis of the liver and 2.3 pCt gastritis. About two thirds of the hemorrhages were caused by peptic ulcer, one out of every seven by gastric cancer and one out of every 26 by cirrhosis of the liver, whereas from the »large» bleedings 79.2 pCt were due to *ulcus pepticum*, 5.7 pCt to gastric cancer and 5.4 pCt by cirrhosis of the liver. It seems right therefore, to take it for granted, that a bleeding from the digestive tract is caused by peptic ulcer, so long as another aetiology is not established with certainty. However, this rule does only apply to European series of cases. In the Netherland-Indies for instance, cirrhosis of the liver is by far the commonest cause of bleeding from the digestive tract, at least among natives.

Literature.

A. W. Allen: *Surgery* 2: 713; 1937. — C. Bonne & H. A. Lentze-Schenkhuizen: *Geneesk. Tdschr. Ned. Ind.* 72: 1037; 1932. — R. Brummelkamp: *Ned. Tdschr. v. Geneesk.* 77: 4982; 1933. — J. Bücker: *Fortschr. Rö. str.* 59: 407; 1939. — E. Bulmer: *Lancet* 1932^{II}: 720. — D. W. Carmalt-Jones: *Brit. Encycl. Med. Pract.* Vol. 6: 75; 1937. — E. Dubos: *Thèse de Paris* 1928. — R. A. Gutmann: »Les syndromes douloureux de la région épigastrique». *Paris* 1940. — C. D. de Langen: *Ned. Tdschr. v. Geneesk.* 79: 1548; 1935. — K. H. Link, R. Zeitlmann: *Zentrbl. f. Chir.* 66:1815; 1939. — E. Meulengracht: *Lancet* 1935^{II}: 1220. — G. Miller cit. by Kalk: *Handb. inn. Krankh.* III Aufl. Bd. III^I; 1938. — V. Pauchet: 42^e Congr. franç. de Chir. 1933: 1039. — A. B. Rivers & D. L. Wilbur: *J. A. M. A.* 98: 1629; 1932. — E. P. Snijders: *Ned. Tdschr. v. Geneesk.* 77: 5745; 1933. — W. Thiele: *Münch. med. Wschr.* 83: 1873; 1936. — P. de la Viesca: *Arch. f. Verd.krh.* 58: 22; 1935. — S. S. Yudin: *Acta med. URSS* 3: 359; 1940 (Ref. *J. A. M. A.* 117: 1815; 1941).

From the Medical Department of the »Onze Lieve Vrouwe Gasthuis»,
Amsterdam. Director: L. A. M. van der Spek, M. D.

Gross Bleeding from the Digestive Tract.

2. The frequency of manifest bleeding in peptic ulcer, with regard to the duration of the disease and to the age of the diseased.

By

J. B. STOLTE, M. D., chef de clinique.

(Submitted for publication October 6, 1943).

There is not much agreement in the literature as to the frequency of manifest bleeding in peptic ulcer. In former times, when diagnosis of peptic ulcer was more difficult because of the lack of roentgenological examination, and gastric hemorrhage and ulcer often were looked upon as nearly synonymous, gross bleeding was considered a rather frequent event in the course of the disease. According to Brinton (1857) it occurs in 42 pCt of the cases of *ulcus ventriculi*. Riegel (1896) mentions 30—47 pCt, Greenough & Joslin (1899) 81 % and Rüttimeyer (1916) 60—62 pCt. In *ulcus duodeni* the percentage according to J. Krauss (1865) is 28.5 pCt, whereas Oppenheimer (1891) estimated it at 30 pCt and Moynihán (1913) at 37.6 pCt. Friedenwald (1912) mentions a percentage of 51 for gastro-intestinal bleeding in sufferers from *ulcus ventriculi aut duodeni*.

These figures are rather divergent, but the newer ones are even more so and range from 4 pCt (Verbrycke 1927) to 55.5 pCt (Graham c. s. 1939) for all ulcers, from 7.2 pCt (De la Viesca 1935) to 40.4 pCt (Schaly 1933) for duodenal ulcer, from 19.5 pCt (De la Viesca 1935) to 60.8 pCt (Kalk 1935) for gastric ulcer and from 35 pCt (Rivers 1936) to 67 pCt (Kalk 1935) for anastomotic ulcer

Table 1.

Frequency of bleedings in peptic ulcer, according to data from recent publications.

Authors	year	ulcus			all ulcers	
		duod.	ventr.	anast.		
Verbrycke	1927				4 pCt	estimation, mild cases included.
Balfour	1927	18 pCt	24 pCt			Mayo-clinic 1921—1922: 1072 cases of ulcus duod.
Barford	1928	26 pCt	20 pCt			
Albrecht	1928	14 pCt	30 pCt			röntgenological cases.
Hurst	1929	25 pCt	18 pCt	47 pCt		34 chronic gastric ulcers, 130 chronic ulcera duod., 34 anastomotic ulcers from New Lodge Clinic, London.
Mattison	1931				45 pCt	1613 cases from hospitals at Lund and Malmö: 1896—1917.
Lahey	1931				18 pCt	918 cases from the Lahey-Clinic.
Kalk (1938)	1931	27 pCt	47 pCt			II Med. Clinic, Charité, Berlin.
Ryle	1932	25 pCt				estimation, in consequence of a study about 218 cases from a private praxis.
Balfour	1932	25 pCt				estimation.
Gutmann & Demole	1932				32 pCt	100 cases, Clin. chir. de la Salpêtrière, Paris.
Papin	1933				20—30 pCt	estimation, based upon literature
Schalij	1933	40.4 pCt	47.4 pCt		44.3 pCt	operated cases from a private praxis (359 cases)
Savy	1933				14 pCt	259 cases, medical clinic Lyon.
Allen & Benedict	1933	30 pCt				1804 patients with ulcus duodeni.
Eliason & Ebeling	1934	19.5 pCt				546 cases of duodenal ulcer
Emery & Monroe	1935				26.7 pCt	1435 medical hospitalcases.
Kalk (1938)	1935	18 pCt	60.8 pCt	67 pCt		Horst Wessel Krankenhaus, Berlin.
De la Viesca	1935	7.2 pCt	19.5 pCt		11.3 pCt	1148 hospital cases.

Table 1. (continued).

Authors	year	ulcus			all ulcers	
		duod,	ventr,	anast.		
Perelmann	1936				11.5 pCt	712 surgical cases (Russian)
Babey & Hurst	1936				42 pCt	371 medical cases, Guy's Hosp. 1919—1935.
Rivers	1936		25 pCt	35 pCt		Mayo-Clinic.
Petsöpoulós	1937				23.4 pCt	1852 cases, I Med. Clinic Berlin-Westend (Umber) 1919—1935.
Hurst & Ryle	1937			60 pCt	33 pCt	estimation, mild cases included.
Ryle	1937				34.2 pCt	754 cases, private praxis.
Kruse	1937	28 pCt	28 pCt		28 pCt	575 cases, Univ. of California Hospital.
Eeftinck Schat-tenkerk	1938				30 pCt	1396 cases, Surg. Clinic, University of Utrecht.
Heering	1938	18 pCt	25 pCt		18.7 pCt	107 cases, Medical Clinic, University of Leyden.
Pfeiffer	1938				18 pCt	343 cases, Abington Mem. Hosp. and Lankenau Hosp. Philadelphia.
Graham c. s.	1939				55.5 pCt	434 hospital-cases, Glasgow.

(see table 1). Of course there are reasons for this divergence, as for instance the very different ways in which the material was assembled. Private praxis and policlinics will show a much lower percentage of bleeding among ulcerpatients than medical clinics. Statistics of surgical cases mostly have a rather low percentage and those who operate early in the course of the disease will see fewer bleedings than the more conservative surgeons. It is rather curious that there are no statistics available showing the influence of the duration of the disease upon the frequency of hemorrhages, as it is clear in so chronic a disorder that with the increase of years of ailment the number of bleedings may increase too, in which case yet another cause of the divergence in the published percentages of bleeding would be obvious. Series with many longstanding cases would show a proportionately greater frequency of hemorrhages. Therefore it seemed worth while to study the influence of the duration of the disease upon the frequency of bleeding. Besides, it

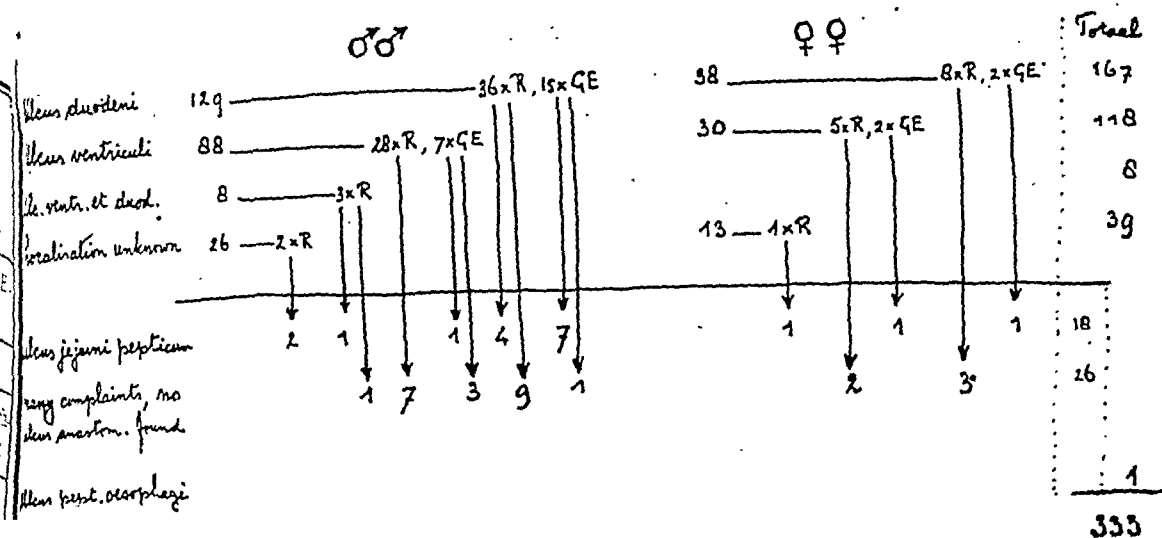


Fig. 1. The «careers» as sufferers from peptic ulcer of 333 patients, hospitalised between Jan. 1, 1936 and August 30, 1939.

As far as possible the complete course of the disease, as reconstructed from all available sources, was worked into the figure. In some of the cases, which were operated elsewhere, it remained impossible to ascertain the localisation of the ulcer before the operation. The number of patients, who got complaints after operation is high because of the fact that many of them did not come under our observation until they had these complaints.

In 7 cases gastric resection was done because of ulcer jejuni pepticum after gastroenterostomia and in 2 cases a second resection had to be done because of the same complication after gastric resection. Once resection was done because of severe complaints after gastro-enterostomia without anastomotic ulcer.

R = gastric resection. GE = gastro-enterostomia.

seemed of interest to trace the influence of this factor upon the tendency to bleed from the ulcer, e. g. the frequency of bleeding in the succeeding years of ailment. Because it soon became evident that the age of the patient is an important factor too, the following study concerns the influence of both the duration of the disease and the age of the diseased upon the frequency of hemorrhages and the tendency to bleed in peptic ulcer.

Between 1899 and September 1939 the diagnosis *ulcus pepticum ventriculi aut duodeni* was made in 1832 patients in the Onze Lieve Vrouwe Gasthuis at Amsterdam, many of whom were hospitalised more than once. In 887 one or more manifest hemorrhages had occurred before the last discharge (48.4 pCt). One group of these patients was studied more closely, to wit those who were nursed in the Medical Clinic between January 1, 1936 and August 30, 1939. Nearly every one of them was

Table 2.

after 1 year of disease	65 out of 320 patients had got a hemorrhage: 20.3 pCt.
» 2 years » »	76 » » 303 » » » » » 25.1 »
» 3 » » »	89 » » 295 » » » » » 30.2 »
» 4 » » »	97 » » 280 » » » » » 34.6 »
» 5 » » »	100 » » 270 » » » » » 37 »
» 6 » » »	106 » » 257 » » » » » 41.2 »
» 10 » » »	126 » » 246 » » » » » 51.2 »
» 20 » » »	150 » » 221 » » » » » 67.9 »
» 30 » » »	160 » » 187 » » » » » 85.6 »

examined by myself. The pertinent data were completed during a follow-up between December 1939 and April 1940; 95 % of those living were reached. In figure 1 an outline is given of the careers as sufferers from peptic ulcer of these 333 patients from the beginning of their complaints up to 1940.

It is clear that the frequency of bleeding in this particular group would prove to be greater than in the entire series, because of the fact that the cases were studied especially with an eye to this complication: 186 patients (55.9 pCt) had one or more hemorrhages before the conclusion of the investigation, viz. 52 of the 81 females (64.2 pCt) against 134 of the 252 males (53.2 pCt).

From table 2 it becomes clear that the duration of the disease has a definite bearing upon the frequency of manifest bleeding.

The disease was reckoned to begin at the time of the first complaints and to last until the end of the observation, respectively the moment of operative treatment or death. The career of those who stated to have dyspeptic complaints since their youth, was reckoned to begin at the age of ten.

I am aware of the fact that the duration of the complaints is not an exact measure for the duration of the disease but it may be assumed that the fault made in this way is an unimportant one.

One is perhaps inclined to conclude from these figures, that in the long run everyone, who is once hospitalised for his ulcer will get a manifest bleeding if the «normal» course of the disease is not interrupted by operation or death. This would be wrong, because in a series such as ours there are no patients in whom the disease has spontaneously come to an end. That such an occurrence is by no means an impossibility is shown by the fact, that in at least 9 of the above mentioned 333 patients one of the parents (7 mothers and 2 fathers) had got typical stomach-trouble 30 or more years ago, without having any dyspeptic complaints since; three of

them had a gastric hemorrhage during their illness. Although the diagnosis was established in only two of these individuals I feel quite certain about it in the other cases because of the typical history that could be obtained. Therefore the conclusion seems admissible that the ulcer-disease may heal without its giving rise to a hemorrhage. To get a clear idea about the frequency of hemorrhages in peptic ulcer one ought to study a sufficiently large group of patients with recent ulcers until their death. Then only the probably much lower frequency of bleeding in the cases with definite healing would be accounted for.

Nevertheless it is quite clear from our figures that *the longer the duration of the disease, the greater the chance that the patient has had a manifest hemorrhage from his ulcer.*

Table 3.

Frequency of bleedings in the succeeding decades of ulcer-disease in 320 patients.

	1st decennium of ulcer-disease	2d decennium	3d decennium	4th decennium	5th decennium	6th decennium
Total of ulcer-years	2112	838	319	135	52	10
Number of hemorrhages ..	178	45	16	8	4	1
percentage	8.4	5.4	5	5.9	7.7	10

From table 3 one may form an opinion about the influence of the duration of the disease upon the tendency to bleed from the ulcer. It is clear, that there is no important change in this tendency during the first four decades of the illness. The somewhat greater frequency of bleedings in the first decade is due to the relatively large number of hemorrhages in the first year, caused by the important number of so-called initial hemorrhages. The rise in the 5th and 6th decade is statistically insignificant and perhaps only due to the small number of cases. One may therefore conclude, that *the tendency to bleed from the ulcer is about the same during the whole course of the disease, with exception of the first year, in which it is somewhat greater.* This of course is the explanation of the fact that the number of hemorrhages in the different cases increases with the duration of the disease. Our 333 patients had got 252

hemorrhages in 3466 years of disease, e. g. about one bleeding in every 14 years.

Mulsow (1941) mentioned that large bleedings are about twice as frequent in patients above sixty. Table 4 shows, that the frequency of hemorrhages in the corresponding decades is twice as

Table 4.

Frequency of bleedings in the succeeding decades of life-time in 320 patients.

	Age of the patient							
	0—20 years	20—30	30—40	40—50	50—60	60—70	70—80	80 and older
Years of disease	215	716	1030	859	511	233	71	4
Number of bleed- ings	9	20	60	62	47	36	17	1
Percentage	4.2	2.8	5.8	7.2	9.2	15.4	24	25

large at the age of 30—50 as compared to the age below 30 and half as large as compared to the age of 50—70. One is perhaps inclined to conclude that with climbing age the tendency to bleed becomes greater, which conclusion however would be somewhat at a variance with the fact, that the tendency to bleed is about the same in the succeeding decades of ulcer-disease. The explanation is found in table 5: the higher the age at which the ailment begins, the higher the frequency of bleeding in the succeeding decades of disease. Therefore table 6 shows that if one divides the cases according to the age at the beginning of the disease, the increase in frequency of hemorrhages in the succeeding decades is much smaller. This would probably be more so if the division could be carried through to a greater degree; then however the numbers would become too small. It follows, that not age itself is the most important factor in the causation of bleeding from the ulcer but that the age at the beginning of the disease determinates the tendency to bleed. From the 31 on our patients who got their first complaints after the beginning of their 60th year of life no less than 20 bled in their first «ulcer-year», as against 20.3 pCt of the whole group of patients. Figure 2 shows the increase of bleeding-frequency in the first 5 ulcer-years with the beginning of the disease at a higher age.

Table 5.

Frequency of bleedings in the succeeding decades of the disease in relation to the age of the patient at the beginning of the complaints.

		1st decennium of ulcer-disease	2d decennium	3d decennium	4th decennium	5th decennium	6th decennium
Beginning of the disease before the 30 th birthday	Years of disease	998	566	266	129	52	10
	Bleedings	46	23	12	8	4	1
	Percentage	4.7	4.1	4.5	6.2	7.7	10
Beginning of the disease before the 50 th birthday	Years of disease	812	242	53	6		
	Bleedings	80	18	4	—		
	Percentage	9.9	7.4	7.3			
Beginning of the disease after the 50 th birthday	Years of disease	302	30				
	Bleedings	52	4				
	Percentage	17.2	13.3				

One may conclude that perhaps the tendency to bleed becomes somewhat greater with climbing age, but certainly not very much. The age at the beginning of the disease is by far the most important factor in determining the tendency to bleed from the pep-

Table 6.

Frequency of bleedings in the succeeding decades of life-time in relation to the age of the patient at the beginning of the disease.

		Age of the patient							
		0—20	20—30	30—40	40—50	50—60	60—70	70—80	80 and older
Beginning of the disease before the 30 th birthday	Years of disease	215	716	626	286	130	35	1	
	Bleedings	9	20	30	16	9	9	—	
	Percentage	4.2	2.8	4.8	5.6	6.9			
Beginning of the disease before the 50 th birthday	Years of disease			404	573	202	44	3	
	Bleedings			30	46	22	5		
	Percentage			7.4	8.0	10.9	11.4		
Beginning of the disease after the 50 th birthday	Years of disease					179	154	67	4
	Bleedings					16	22	17	1
	Percentage					9	14.4	25.4	

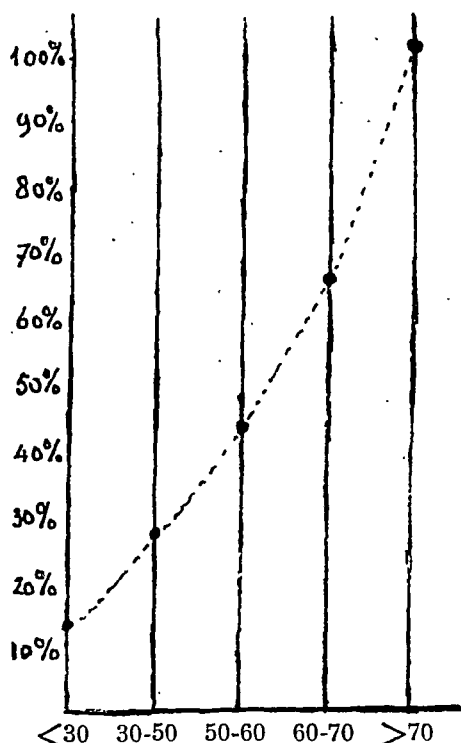


Fig. 2. Increase in frequency of bleedings in the first 5 years of disease in relation to the age of the patient at the beginning of the complaints.

tic ulcer. Because of this fact and because of the constant tendency to bleed during the course of the disease the frequency of hemorrhages — e. g. the number of hemorrhages they have had — will be relatively great in a group of older patients whether it embraces many longstanding cases or many cases in which the disease began at a higher age. The tendency to bleed any more however will be lower in the longstanding cases.

Summary and conclusions:

Both in older and newer statistics there is much difference as to the frequency of bleeding in peptic ulcer. Data about the influence of the duration of the disease or that of the age of the diseased are not available. These factors were therefore studied in a group of 333 patients; 186 of them or 55.9 pCt had got one or more hemorrhages before the conclusion of the investigation, viz. 52 of the 81 females (64.2 pCt.) as against 134 of the 252 males

(53.2 pCt). The tendency to bleed from the ulcer is about the same during the whole course of the disease; upon an average about once every 14 years a hemorrhage occurs. This applies to the group as a whole, there are important individual variations. Because of this constant tendency to bleed, the number of hemorrhages in a given case increases with the duration of the disease.

Age in itself is relatively unimportant in this respect, but the age at the beginning of the complaints is decisive in determining the tendency to bleed. The later the beginning of the disease, the greater the tendency to bleed.

Literature:

H. V. Albrecht: Fortschr. Rö. str. 39: 805; 1928. — A. W. Allen & E. B. Benedict: Ann. of Surg. 98: 736; 1933. — A. M. Babey & A. F. Hurst: Guy's Hosp. Rep. 86: 129; 1936. — D. C. Balfour: Ann. of Surg. 97: 581; 1932. — Barford: cit. by Kalk (1938). — Brinton: cit. by Kalk (1938). — J. C. P. Eeftinck Schattenkerk: Acad. Proefschrift Utrecht 1938. — E. L. Eliason & W. W. Ebeling: Am. J. Surg. 24: 63; 1934. — E. S. Emery & R. T. Monroe: Arch. Int. Med. 55: 271; 1935. — Friedenwald: cit. by Kalk 1938. — J. G. Graham, J. C. Alexander, J. D. O. Kerr: Lancet 1939^{II}: 727. — Greenough & Jeslin: cit. by Kalk 1938. — R. A. Gutmann & M. J. Demole: Bull. & Mem. Soc. méd. hôp. Paris 48: 576; 1932. — M. J. Heering: Acad. Proefschr. Leiden 1938. — A. F. Hurst: in Hurst & Stewart: «Gastric and duodenal ulcer», London 1929. — A. F. Hurst & J. A. Ryle: Lancet 1937^I: 1. — H. Kalk: D. med. Wschr. 62: 1202; 1936. — H. Kalk: Handb. inn. Krh. III^e Aufl. Bd. III^I; 1938. — J. Krauss: cit. by Kalk 1938. — F. H. Kruse: J.A.M.A. 109: 868; 1937. — F. H. Lahey: New. Engl. J. Med. 205: 321; 1931. — K. Mattison: «Das Magengeschwür», Berlin 1931. — B. G. A. Moynihan: cit. by Kalk 1938. — F. Mulsow: Am. J. Dig. Dis. 8: 112; 1941. — Oppenheimer: cit. by Kalk 1938. — F. Papin: in Papin & Wilmoth: 42^e Congr. franç. de Chir. 1933: 795. — Perelmann: Sovietskaja Chirurgija 1936: 209 (Ref. in J. de Chir. 1937^{II}: 909). — K. Petsopoulos: Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. 44: 181; 1935/37. — D. B. Pfeiffer: J.A.M.A. 111: 2198; 1938. — F. Riegel: Nothnagel's Handb. XVI^{II}; 1897. — A. B. Rivers: in Eustermann & Balfour: «Stomach and duodenum», London 1936. — L. Rüttimeyer: Handb. spez. Path. & Ther. V: 1087; 1916. — J. A. Ryle: Lancet 1932^I: 327. — P. Savy: cit. by Tixier & Clavel: «Les grandes hémorragies gastro-duodénales», Paris 1933. — F. A. Schaly: Ned. Tdschr. v. Geneesk. 66: 1726; 1922. — J. R. Verbrycke: J.A.M.A. 89: 1397; 1927. — P. de la Viesca: Arch. f. Verd. Krh. 58: 22; 1935.

(From the Medical Clinic, »Onze Lieve Vrouwe Gasthuis», Amsterdam.)
Director: L. A. M. van der Spek, M. D.

Gross Bleeding from the Digestive Tract.

3. The influence of sex upon the frequency of bleeding in peptic ulcer.

By

J. B. STOLTE M. D., chef de clinique.

(Submitted for publication October 6, 1943).

In a former article it was pointed out that from 81 female patients with peptic ulcer 52 had a hemorrhage before the end of the investigation (64.2 pCt), whereas only 184 out of 252 male patients (55.9 pCt) had one. This concerns the patients from the medical department of the Onze Lieve Vrouwe Gasthuis at Amsterdam who were hospitalised between 1936 and September 1939. Before 1936 1499 patients with peptic ulcer were nursed at the hospital: 302 out of 507 women (59.6 pCt) had got a gastric hemorrhage during the disease as against 399 out of 992 men (40.3 pCt). As the difference is statistically significant one is inclined to the opinion that the chance of getting a hemorrhage from the ulcer is greater in women than in men, which would be in accordance with Crohn, Hurst (1929), Eusterman & Balfour (1936) and Carmalt-Jones (1937). It was shown however that the duration of the disease and the age of the patient at the beginning of the complaints are of major importance in determining the frequency of bleeding and the tendency to bleed from the ulcer (Stolte 1943). Therefore the influence of these factors was sought for in the group of 333 patients with peptic ulcer, mentioned above.

Table 1.

Frequency of bleeding in the successive decades of illness in ulcer-disease in men and women.

	1st decade of disease	2d	3d	4th	5th	6th	average
♀ { total of »ulcer-years» ..	517	259	156	97	41	10	1080
hemorrhages	47	11	5	6	4	1	74
%	9.1	4.3	3.2	6.2	9.8	10	6.8
♂ { total of »ulcer-years» ..	1595	579	163	38	11		2386
hemorrhages	131	34	11	2	—		178
%	8.2	5.9	6.7	5.3			7.5

From table 1 the conclusion may be drawn that *there is practically no difference in the tendency to bleed from the ulcer during the successive decades of illness between men and women.* The same conclusion holds good when the patients are divided according to the age at the beginning of the complaints, as is shown in table 2. In men as well as in women the tendency to bleed is greater the later in life the complaints begin. Here too there is but little difference between the sexes (table 2).

It was impossible to compile sufficient data in order to study the larger group of patients who were hospitalised before 1936 in the same way. Still, the study of this group rendered some interesting observations.

As is shown in table 3, the age of the male patient at his first bleeding was about the same during the whole period, whereas in the female patients there occurred an important change in this respect. Before 1915 nearly half of the 120 female »bleeders» got their first hemorrhage before the age of 30 and two thirds before the age of 40. Between 1920 and 1935 of 100 female patients who were hospitalised for peptic ulcer and had got one or more gastrointestinal bleedings about one fourth got their first hemorrhage before the age of 30 and one half before the age of 40. The differences with the group of patients who were hospitalised in the period between 1936 and September 1939 are even more marked. The conclusion may be drawn that *whereas the male patient with peptic ulcer has remained constant as to the age at which he gets his*

Table 3.

The age of the «bleeders» among the ulcer-patients at their first hemorrhage before the age of 30.		The age of the «bleeders» among the ulcer-patients at their first hemorrhage before the age of 40.		The age of the «bleeders» among the ulcer-patients at their first hemorrhage before the age of 50.		The age of the «bleeders» among the ulcer-patients at their first hemorrhage before the age of 60.	
divided according to the period in which they were hospitalised.		divided according to the period in which they were hospitalised.		divided according to the period in which they were hospitalised.		divided according to the period in which they were hospitalised.	
of the men and 45.8 % of the women got their first hemorrhage before the age of 30.		of the men and 45.8 % of the women got their first hemorrhage before the age of 40.		of the men and 45.8 % of the women got their first hemorrhage before the age of 50.		of the men and 45.8 % of the women got their first hemorrhage before the age of 60.	
Hospitalised before 1915		Hospitalised between 1915—1919 (incl.)		Hospitalised between 1920—1935 (incl.)		Hospitalised between 1936—IX, 1939	
57 ♂♂, 120 ♀♀	15.8 % of the men and 45.8 % of the women	69 ♂♂, 48 ♀♀	23.2 % of the men and 45.8 % of the women	194 ♂♂, 100 ♀♀	21.1 % of the men and 45.8 % of the women	119 ♂♂, 51 ♀♀	15.1 % of the men and 45.8 % of the women
	42.1 %		52.2 %		49.5 %		40.2 %
	68.4 %		75.4 %		67.5 %		63.9 %
	91.2 %		89.9 %		87.1 %		79.8 %
	70 %		20.8 %		28 %		5.9 %
	83.3 %		39.6 %		49 %		25.5 %
	90 %		64.4 %		74 %		41.2 %
			83.3 %		84 %		66.7 %

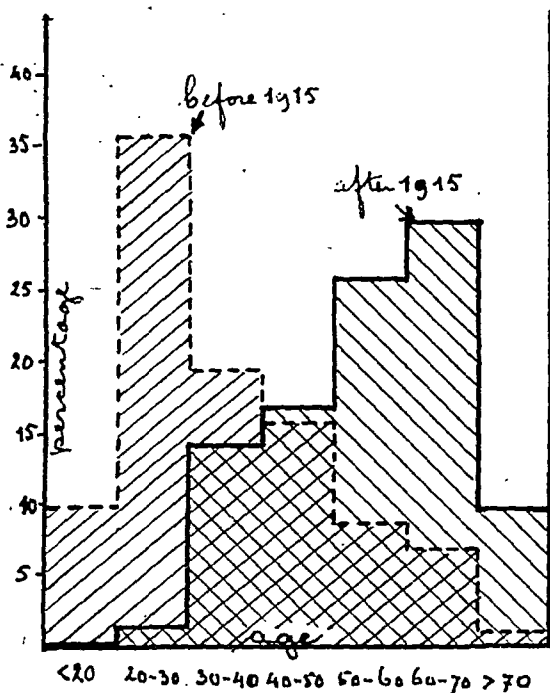


Fig. 1. The age of women with first bleeding from peptic ulcer before and after the year 1915.

According to Hammer (1936) the number of men taken in for peptic ulcer at the Binnengasthuis — one of the municipal hospitals of Amsterdam — has increased considerably, whereas for women the number has remained the same.

After a profound study of the literature Jennings (1940) draws the conclusion that in former times *ulcus pepticum* was a much more frequent disease in young women than at present. The change occurred in Germany, France, the Scandinavian countries, England and the United States of America at about the same time, e. g. the beginning of the 20th Century.

The decrease in frequency of peptic ulcer in women occurred despite of improvement in diagnostical methods and a substantial increase in the number of patients taken in each year. Therefore we think it real and not due to fallacies in the assembling of the material: *the frequency at least of active ulcer-disease in women has diminished considerably since the beginning of the 20th Century.*

It must be mentioned here that during the present war an increase has been noticed (Rothe 1941, Lambling 1943). In the Onze Lieve Vrouwe Gasthuis the same thing has been demonstrated (Stolte & Beaumont 1943).

From the above mentioned facts it becomes clear that in the course of the years there occurred an important change in the natural history of ulcer-disease in women. The large group of early and frequent bleeding ulcers in young women has vanished and therefore ulcer-disease has become an infrequent disease in women. However large the part played by constitution in the causation of the disease, this change must be the consequence of external factors either directly or indirectly.

The fact of the vanishing of peptic ulcer in so large a group of patients and the part evidently played by external factors in causing the manifestation of the disease are indications that the prospects of prevention and treatment of peptic ulcer are perhaps not so bad as is generally believed. A profound study of the changes in behavior, food, clothes, etc. will probably reveal in which direction our efforts must be led.

A problem probably related to the change in the natural history of peptic ulcer in women is that of chlorose. There is a striking parallelism between the sharp decrease in frequency of *ulcus pepticum* in young women and the quasi disappearance of «idiopathic anemia of girls and young women.» The latter is illustrated for instance by an excellent curve of Bürger (1925). Therefore we think that this disappearance is caused at least partially by the fact that peptic ulcer has become a rare disease in young women, the more because we found that in many of the cases of «chlorose» diagnosed at our clinic in the beginning of this century there was found in later years a typical peptic ulcer. At present it is impossible to maintain (Leube, Pel 1904, Jagić 1920) that this ulcer is to be regarded as a complication of chlorose. Ostersprey (1892) already thought the anemia of chlorose the sequence of peptic ulcer. The fact that hyperacidity was looked at as one of the most constant symptoms of chlorose by men as Riegel (1887), Oswald (1894), and Jagić (1920) is very suggestive too.

Summary and Conclusions:

By tracing the influence of the duration of the disease and the age of the patient at the beginning of the complaints it was shown that there is practically no difference in the tendency to bleed from peptic ulcer during the successive decades of illness between men and women. In men as well as in women the tendency to bleed is greater the later in life the complaints begin; it does not change materially during the course of the disease, with exception of the first year, in which the so-called initial hemorrhages cause a somewhat greater frequency of bleedings.

Whereas in men the age at which the ulcer-patient gets his first hemorrhage has not changed materially, the woman with peptic ulcer now gets her first gastric bleeding at a higher age than thirty years ago. At the same time the frequency of active ulcer-disease in women has substantially diminished since the beginning of the 20th Century. This decrease is caused for the greater part by the quasi disappearance of the disease in girls and young women. It is quite probable that the decrease in frequency of chlorose is at least partially explained by this change in the natural history of peptic ulcer in women.

Literature.

A. F. Hurst: in Hurst & Stewart: »Gastric and duodenal ulcer«, London 1929. — G. B. Eusterman & D. C. Balfour: »The stomach and duodenum«, London 1936. — D. W. Carmalt-Jones: Brit. Encycl. Med. Pract. Vol. 6: 75; 1937. — J. B. Stolte: Acta Medica Scandinavica 1944 (in press). — J. B. Stolte & P. Beaumont: Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1943 (in press). — R. Ehrmann: Dtsch. med. Wschr. 59: 166; 1933. — I. Holmgren: Acta Medica Scandinavica 80: 566; 1933. — B. Franzér: Acta Medica Scandinavica 110: 390; 1942. — E. Meulengracht: Wien. klin. Wschr. 49: 1481; 1936. — J. L. Hansen: Ugeskr. f. Læger 99. 1145; 1937. — G. Alsted: »Studies on the changing incidence of peptic ulcer of the stomach and duodenum«, London 1939. — E. Hammer: Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 80: 1548; 1936. — D. Jennings: Lancet 1940^I: 395. — H. Rothe: Dtsch. med. Wschr. 67: 810; 1941. — Lambling: Presse méd. 1943: 94. — Bürger: in Schnittenhelm: Handb. Krankh. des Blutes Bd. II, 1925. — Ostersprey: Berl. klin. Wschr. 1892. — P. K. Pel: »De ziekten van de Maag«, Haarlem 1904. — N. Jagič: Handb. spez. Path. u. Ther. inn. Krankh. Bd. VIII: 773; 1920. — F. Riegel: in Nothnagel: Handb. XVI²; 1897. — Oswald: Münch. med. Wschr. 1894.

Volumes supplémentaires des Acta Medica Scandinavica

publiés 1921—1944.

- I. Aksel O. Haneborg: The effects of alcohol upon digestion in the stomach. — 1921.
- II. Olle P:son Reuterwall: Über die Elasticität der Gefässwände und die Methoden ihrer näheren Prüfung. — 1921.
- III. Verhandlungen des X. Nordischen Kongresses für innere Medizin zu Helsingfors 30. Juni—2. Juli 1921. — 1922.
- IV. Karen Marie Hansen: Investigations on the blood sugar in man. Conditions of oscillations, rise and distribution. — 1923.
- V. Leonard Brahme: Arsen in Blut und Cerebrospinalflüssigkeit. — 1923.
- VI. Harald A. Salvesen: Studies on the physiology of the parathyroids. — 1923.
- VII. Rapports et comptes rendus du onzième congrès de médecine des Pays du Nord tenu à Kristiania du 3 au 5 juillet 1923. — 1924.
- VIII. Rolf Hallehol: Blood sugar studies, with special regard to the threshold of glycosuria in diabetes mellitus and benign chronic glycosuria. — 1924.
- IX. Sixten Hesser: Serological studies of human red corpuscles. — 1924.
- X. Johannes Helweg: Sciatica or myopathia e labore of the posterior region of the leg. — 1925.
- XI. Ernst B. Salén: Studien über die Kältehämoglobinurie. — 1925.
- XII. Gösta Ekehorn: Syphilis fetuum, a critical study of the syphilitic endometritis of the secundines, and of the presence, nature, functions and development of the antibody-producing tissues of the fetal organism. — 1925.
- XIII. Hans Davide: Action of anti fibrinogen serum on red corpuscles. — 1925.
- XIV. Johannes Wahlberg: Das Thyreotoxikosesyndrom und seine Reaktion bei kleinen Joddosen. — 1926.
- XV. Adolf F. Lindblom: Über die Funktionsfähigkeit der mit Pneumothorax artificialis behandelten Lunge nach ihrer Wiederentfaltung. — 1926.
- XVI. Rapports et comptes rendus du douzième congrès de médecine des Pays du Nord tenu à Stockholm du 27 au 29 août 1925. — 1926.
- XVII. Fredrik Leegaard: Researches regarding the haemodynamics in rabbits in normal condition and during experimental pneumonia. — 1926.
- XVIII. Martin Odén: Studien über die Säureproduktion bei Diabetes mellitus. — 1927.
- XIX. Eskil Kylin: Der Gehalt des Blutes an Calcium und Kalium. — 1927.
- XX. Nanna Svartz: Etude sur les bactéries intestinales iodophiles et spécialement sur les clostridies iodophiles. — 1927.
- XXI. Eggert Möller: Clinical investigations into the basal metabolism in diseases of the thyroid gland. — 1927.

- XXII. *Gustaf A. Lindström*: An experimental study of myelotoxic sera. Therapeutic attempts in myeloid leukaemia. — 1927.
- XXIII. *Ulrik Quensel*: Zytologische Untersuchungen von Ergüssen der Brust- und Bauchhöhlen mit besonderer Berücksichtigung der karzinomatösen Exsudate II. — 1928.
- XXIV. *Ollo Jervell*: Investigation of the concentration of lactic acid in blood and urine. — 1928.
- XXV. *Albert Grönberg*: Beitrag zur Kenntnis der klinischen Verwertbarkeit des Holmgrenschen Frontalreflexes. — 1928.
- XXVI. *Rapports et comptes rendus du treizième congrès de médecine des Pays du Nord tenu à Copenhague du 30 juin au 1 juillet 1927.* — 1928.
- XXVII. *Haqvin Malmros*: A study of glucosuria with special reference to the interpretation of the incidental finding of a positive reduction test. — 1928.
- XXVIII. *Claes Grill*: Kavernenstudien. Physikalisch-diagnostische Gesichtspunkte betreffend die Symptomatologie der kavernösen Lungentuberkulose. — 1929.
- XXIX. *Olaf Bang*: Klinische Urobilinstudien. — 1929.
- XXX. *Folke Lindstedt*: Über die Natur der muskelerheumatischen (Myalgischen) Schmerzsymptome. — 1929.
- XXXI. *Gustav Nylin*: Periodical variations in growth, standard metabolism and oxygen capacity of the blood in children. — 1929.
- XXXII. *Johs. Mygge*: Etude sur l'écllosion épidémique de l'influenza. — 1930.
- XXXIII. *Anders Kristenson*: Zur Kenntnis der lokalisierten Thrombenbildungen in der Vena iliaca communis sinistra. — 1930.
- XXXIV. Verhandlungen des 14. Nord. Kongresses f. innere Medizin zu Helsingfors 28.—30. Juni 1929. — 1930.
- XXXV. *Alexander Jarotzky*: Zur diätetischen Behandlung des runden Geschwürs des Magens und des Duodenums. — 1930.
- XXXVI. *Gösta Ekehorn*: On the principles of renal function. — 1931.
- XXXVII. *Oline Christensen*: Pathophysiology of hunger pains. — 1931.
- XXXVIII. *Erik Lundberg u. Stina Thyselius-Lundberg*: Beitrag zur Kenntnis des innersekretorischen Gleichgewichtsmechanismus. — 1931.
- XXXIX. *Olaf Romcke*: Der Blutzucker im älteren Alter, insbesondere bei hypertonen Zuständen. — 1931.
- XL. *Birger Strandell*: Pernicious anemia. A study of 117 cases. — 1931.
- XLI. *Helge Lublin*: On the late symptoms after gastroenterostomy and resection of the stomach (Billroth II) for gastric and duodenal ulcer. — 1931.
- XLII. *Ejnar Jarlov*: The clinical types of abnormal obesity. — 1932.
- XLIII. *Hans Kjærgaard*: Spontaneous pneumothorax in the apparently healthy. — 1932.
- XLIV. *E. Melkersson*: Etudes cliniques sur la réaction myodystonique. — 1932.
- XLV. *Birger Enoeksson*: A study of the reducing power of the blood with special reference to some gastro-intestinal diseases and their diagnosis. — 1932.
- XLVI. *Snorre Wohlfahrt*: Die vordere Zentralwindung bei Pyramidenbahnläsionen verschiedener Art. — 1932.
- XLVII. *Helge Nyman*: Studien über Fälle, die mit Achylie resp. Hypochylie assoziiert sind. — 1932.
- XLVIII. *Stig Lindgren*: Eine Studie über depressive Sekretionsanomalien des Magens. — 1932.
- XLIX. *A. Lichtenstein*: Agranulozytose. — 1932.
- L. Proceedings of the fifteenth Scandinavian congress for internal medicine held in Oslo from 29th June to 1st July 1931. — 1932.
- LI. *Bertel von Bonsdorff*: Sur Methodik der Blutdruckmessung. — 1932.

- LII. *Gustav Nylin*: Clinical tests of the function of the heart. — 1933.
- LIII. *Gustaf F. Göthlin*: Determination of the antiscorbutic potency of vegetable products. — 1933.
- LIV. *William Thune Andersen*: Studies on blood sugar and glycosuria in exophthalmic goitre. — 1933.
- LV. *Birger Strandell*: On the influence of exercise on the blood sugar especially in connection with glucose ingestion. — 1934.
- LVI. *Stig Björkman*: Bronchspirometrie. — 1934.
- LVII. *Arvo Vesa*: Studien über Diabetes mellitus unter Anwendung von zweistündlichen bei Tag und Nacht entnommenen Blutzucker- und Harnproben. — 1934.
- LVIII. *Mons-Christian Ehrström*: Eine Studie über die Bedeutung von Totalserumkalziumanalysen in der Klinik. — 1934.
- LIX. Proceedings of the sixteenth Scandinavian congress for internal medicine held in Upsala from the 6th to 8th June 1933. — 1934.
- LX. *G. Nylander*: Beiträge zur Kenntnis der Anämie bei den diffusen Nierenerkrankungen. — 1935.
- LXI. *Gunnar Edström*: Studies in natural and artificial atmospheric electric ions. — 1935.
- LXII. *Torsten G:son Hafström*: Takatas modifizierte Sublimatfuchsinreaktion am Blutserum als Diagnostikum bei Leberkrankheiten. — 1935.
- LXIII. *Snorre Wohlfahrt und Gunnar Wohlfahrt*: Mikroskopische Untersuchungen an progressiven Muskelatrophien. — 1935.
- LXIV. *Elsa Segerdahl*: Über Sternalpunktionen. — 1935.
- LXV. *I. L. Bluhm*: Working test as clinical method for determining the function of the lungs. — 1935.
- LXVI. *Tor Engeström*: Beitrag zur Kenntnis der Magensaftacidität und der Verdünnungssekretion des Magens. — 1935.
- LXVII. *Ragnar Gärdstam*: Über Harnsäureausscheidung bei Kreatininbelastung. — 1935.
- LXVIII. *Anton Jervell*: Elektrokardiographische Befunde bei Herzinfarkt. — 1935.
- LXIX. *Gustav Nylin*: The physiology of the circulation during puberty. — 1935.
- LXX. *Ruth Svensson*: Studies on human intestinal protozoa. — 1935.
- LXXI. *Birger Strandell*: Experiments to isolate the antianemic principle of the liver. — 1935.
- LXXII. *Karl Lunding*: The symptomatology of diverticulum formations of the colon. — 1935.
- LXXIII. *Robert Hanson*: Report on therapeutic tests in certain forms of tuberculosis with an antituberculosis serum prepared by J. Reenstierna. — 1936.
- LXXIV. *Hjalmar Holmgren*: Studien über 24-stunden-rhythmische Variationen des Darm-, Lungen- und Leberfetts. — 1936.
- LXXV. *Karl Schaffer und Desiderius Miskolczy*: Anatomische Wesensbestimmung der hereditärorganischen Nerven-Geisteskrankheiten. — 1936.
- LXXVI. *Jens Bing*: Studies on proteinuria «albuminuria». — 1936.
- LXXVII. *Esben Kirk*: Amino acid and ammonia metabolism in liver diseases. — 1936.
- LXXVIII. Rapports et comptes rendus du dix-septième congrès de Médecine des Pays du Nord tenu à Copenhague du 27 au 29 juin 1935. — 1936.
- LXXIX. *Hans Silwer*: Studien über die N-ausscheidung im Harn bei Einschränkung des Kohlehydratgehaltes der Nahrung ohne wesentliche Veränderung des Energiengehaltes derselben. — 1937.

- LXXX. Chr. M. F. Sinding-Larsen: On the collapse treatment of pulmonary Tuberculosis. — 1937.
- LXXXI. Hugo Jelke: Ein mit A. T. 10 behandelter Fall von idiopathischer Tetanie samt einer Übersicht über die Tetanien mit besonderer Hinsicht auf Pathogenese und Therapie. — 1937.
- LXXXII. Jan Waldenström: Studien über Porphyrrie. — 1937.
- LXXXIII. Hugo Engleson: Dysenteriestudien. Eine historisch-epidemiologische Untersuchung über die Dysenterie in Kronobergs Län und Blekinge, sowie in Teilen von Kristianstads- und Hallands Län in Schweden in den Jahren 1749—1830 mit besonderer Berücksichtigung der Sterblichkeit und Verbreitungsweise. — 1937.
- LXXXIV. Knud Brochner-Mortensen: Uric acid in blood and urine. — 1937.
- LXXXV. John Reenstierna: A fourth orientation on the therapeutic value of an Anti-Leprosy Serum. — 1937.
- LXXXVI. Hans Jacob Ustvedt: Ueber die Untersuchung der musikalischen Funktionen bei Patienten mit Gehirnleiden, besonders bei Patienten mit Aphasie. — 1937.
- LXXXVII. A. L. Tchijevsky: L'aéroionisation comme facteur physiologique et thérapeutique, et comme un nouvel élément sanitaire-hygiénique de l'air conditionné. — 1938.
- LXXXVIII. Eero Ponteva: Über die Resultate der Diabetesbehandlung in Finnland. — 1938.
- LXXXIX. Verhandlungen des achtzehnten nordischen Kongresses für innere Medizin zu Helsingfors 29. Juni—1. Juli 1937 herausgegeben von Dozent, Dr. Med. E. Adlercreutz. — 1938.
- XC. Medical and physiological papers dedicated to Dr. H. C. Hagedorn. — 1938.
- XCI. Viggo Thomsen: Studies of trauma and carbohydrate metabolism with special reference to the existence of traumatic diabetes. — 1938.
- XCII. Roald Opsahl: Zur Pathogenese der arteriellen Hypertension. — 1938.
- XCIII. Gustav Nylin: The practical applicability of the cardio-pulmonary function test. — 1938.
- XCIV. Johannes Wahlberg: Studien über die Schilddrüsenerkrankheiten in Finnland. — 1938.
- XCV. Bengt Ihre: Human gastric secretion. A quantitative study of gastric secretion in normal and pathological conditions. — 1938.
- XCVI. Erik Gripwall: Zur Klinik und Pathologie des hereditären hämolytischen Ikterus. — 1938.
- XCVII. Torsten Lindqvist: Studien über Vitamin A beim Menschen. — 1938.
- XCVIII. Birger Jönsson: Zur Epidemiologie der Kinderlähmung. — 1939.
- XCIX. Georg C. Brun: Cholesterol content of the red blood cells in man. — 1939.
- C. Eric Jonsson: Studien über experimentelle Arthritiden und Karditiden. Ein Beitrag zur Frage der pathogenetischen Bedeutung endokriner Faktoren bei dem sogenannten Gelenkrheumatismus. — 1939.
- CI. Jarl Forssell: Morphologische Veränderungen im Knochenmark und Blut bei akuten Blutungsanämien. — 1939.
- CII. I. Lundholm: Hereditary hypochromic anemia. — 1939.
- CIII. Karl Evang and Otto Galtung Hansen: An inquiry into the diet of 301 poorly situated families in Norway. — 1939.
- CIV. Guido Töllerman: Über Sternalmark und Blut bei Wurmträgern. — 1939.
- CV. Erling Wang: Clinical and experimental investigations on the creatine metabolism. — 1939.

- CVI. *Knut Liedholm*: Studien über das Verhalten des Venendruckes beim valsalvaschen Versuch. — 1939.
- CVII. *Jean Lequime*: Le débit cardiaque. — 1940.
- CVIII. Verhandlungen der zweiten Konferenz der internationalen Gesellschaft für biologische Rhythmusforschung am 25. und 26. August 1939, Utrecht (Holland). — 1940.
- CIX. *Per Hedenius*: Über wahre Metachromasie der weissen Blutkörperchen. — 1940.
- CX. *Hans Difs*: Beiträge zur Diagnostik der Vitamin-C-Mangelkrankheit. — 1940.
- CXI. *Turo Niemi*: Die Senkungsreaktion der roten Blutkörperchen bei Embolien, Thrombosen und Gehirnblutungen sowie einigen anderen Gefässerkrankungen. — 1940.
- CXII. *Hall Scharlum-Hansen*: Das Sternalmark bei leukämischen Krankheiten und die Genese der Monozyten. — 1940.
- CXIII. *Acta medica scandinavica*, author and subject index to vol. 52—100, and supplements 1—100, 1919—1939. — 1940.
- CXIV. *Hugo Jelke*: Über Hyperparathyreoidismus. — 1940.
- CXV. *Håkon Rasmussen*: Influence of the thyroid hormone on heart and circulation. — 1941.
- CXVI. *Jorgen H. Vogt*: The influence of some diet factors on the irritability of the skin and on the mineral contents of the skin and blood plasma in rabbits. — 1941.
- CXVII. *Fredrik Sundelin*: Die Goldbehandlung der chronischen Arthritis unter besonderer Berücksichtigung der Komplikationen. — 1941.
- CXVIII. *John Reenstierna*: Further therapeutic tests with an antileprosy serum. — 1941.
- CXIX. *Olof Nordenfjell*: Über funktionelle Veränderungen der P- und T-Zacken im Elektrokardiogramm. — 1941.
- CXX. *Leo Noro*: Untersuchungen über die Trotyl-, Tetryl- und Knullquecksilbervergiftungen bei den Arbeitern der Munitionsfabriken Finnlands. — 1941.
- CXXI. *Aage Lachmann*: Hypoparathyroidism in Denmark. A clinical study. — 1941.
- CXXII. *Carl August Hernberg*: Die Grösse und Form der roten Blutkörperchen bei Menschen verschiedenen Alters unter physiologischen Verhältnissen. — 1941.
- CXXIII. Rapports et comptes rendus du dix-neuvième congrès de médecine des pays du Nord tenu à Oslo du 27 au 29 Juin 1939. — 1941.
- CXXIV. *Gösta Widström*: The problem of vaccination against tuberculosis. An experimental study. — 1941.
- CXXV. *Mikael Skjelderup Kobro*: Asthmatic bronchitis. A clinical, pathogenic and therapeutic study. — 1942.
- CXXVI. *Ole K. Evensen*: Alimentary hypoglycemia after stomach operations and influence of gastric emptying on glucose tolerance curve. — 1942.
- CXXVII. *Karl Östner*: Studien über die Heparinblutsenkungsreaktion und Heparin-Citrat-Blutsenkungsreaktion. — 1942.
- CXXVIII. *Henrik O. Lagerlöf*: Pancreatic function and pancreatic disease studied by means of secretin. — 1942.
- CXXIX. *Torsten Bruce*: Die Silikose als Berufskrankheit in Schweden. Eine klinische und gewerbemedizinische Studie. — 1942.
- CXXX. *Sixten Kallner*: The cyanosis developing during treatment with sulfanilamide preparations. — 1942.
- CXXXI. *Arne Barfred*: Investigations into the biological effects of liver extracts with special reference to the gastric-stimulating principle. — 1942.

- CXXXII. *Carl-Olof Oldfelt*: Oxygen consumption and growth and the effect of immune and normal sera. In vitro studies on two bacterial strains. — 1942.
- CXXXIII. *Per Wising*: A study of infectious mononucleosis (Pfeiffer's disease) from the etiological point of view. — 1942.
- CXXXIV. *Jørgen E. Thøgersen*: The mechanism of blood sedimentation. — 1942.
- CXXXV. *Erik Hedvall*: Bovine tuberculosis in man. A clinical study of bovine tuberculosis, especially pulmonary tuberculosis, in the southernmost part of Sweden, and *Hilding Magnusson*: The relation between bovine and human tuberculosis from the veterinary point of view. — 1942.
- CXXXVI. *Puavo Maifala*: Klinische Untersuchungen über die Häufigkeit und Art der seropositiven Spätluet in Finnland. — 1942.
- CXXXVII. *Thor Sällström*: Das Vorkommen und die Verbreitung der multiplen Sklerose in Schweden. — 1942.
- CXXXVIII. *Fritz Karlström*: The Cl-ion content of the cerebrospinal fluid and its relation to the Cl-ion content of the blood. — 1942.
- CXXXIX. *Bertil Dahlberg*: The masticatory effect. A new test and an analysis of mastication in more or less defective set of teeth. — 1943.
- CXL. *Rolf Hallgren*: Epidemic hepatitis in the county of Västerbotten in northern Sweden. An epidemiological, clinical and etiological study. — 1943.
- CXLI. *Gunnar Löfström*: Nonspecific capsular swelling in pneumococci. A serologic and clinical study. — 1943.
- CXLII. *A. Rane Frisk*: Sulfanilamide derivatives. Chemotherapeutical evaluation of N¹-substituted sulfanilamides. — 1943.
- CXLIII. *Seen Gard*: Purification of poliomyelitis viruses. Experiments on murine and human strains. — 1943.
- CXLIV. *Einar Holtström*: An investigation into a yeast-like fungus isolated from patients suffering from, or suspected of, pulmonary tuberculosis. — 1943.
- CXLV. *S. Berséus*: The influence of heart glucosides, theophylline and analeptics on the cardiac output in congestive heart failure. With remarks on the acetylene methods for the determination of the arteriovenous oxygen difference. — 1943.
- CXLVI. *Mikko Virkkunen*: Untersuchungen über den Einfluss der Tonsillitis und der Tonsillektomie auf das Sternalpunktat und das Blutbild. — 1943.
- CXLVII. *Jakob Möllerström*: Das Diabetesproblem. Die rhythmischen Stoffwechselvorgänge. — 1943.
- CXLVIII. *Gunnar Dahlberg*: Mathematische Erblichkeitsanalyse von Populationen. — 1943.

Ouvrages envoyés aux Acta medica Scandinavica.

HUBERT VON WATTENWYL: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung langdauernder Follikelhormonapplikation und die hormonale Tumorentstehung. 235 S. 50 Abb. und 36 Tab. Preis: Leinen geb. S. Fr. 24: —. Benno Schwabe & Co, Verlag, Basel.

